Ueber den

Abbau des Strychnins.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

genehmigt

von der Philosophischen Fakultät

der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

von

Georg Schwaebel
aus Dillingen a. d. Donau.

Tag der Promotion: 21. Januar 1914.

84

Referenten:
Prof. Dr. **E. Fischer.**
Prof. Dr. **Beckmann.**

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstr. 39

Meinen Eltern.

Theoretischer Teil.

Durch Anwendung einer Lösung von Kaliumpermanganat in Aceton ist es H. Leuchs zum ersten Male gelungen, aus dem Strychnin kristallisierte Oxydationsprodukte zu gewinnen, in denen das Atomgerüst des Alkaloids vollständig erhalten geblieben ist. Er isolierte die Strychninonsäure $C_{21}H_{20}O_6N_2$ und als Nebenprodukt die Dihydrostrychninonsäure $C_{21}H_{22}O_6N_2$. Letztere unterscheidet sich von Strychnin $C_{21}H_{22}O_2N_2$ um ein Mehr von vier Sauerstoffatomen, im Molekül der Strychninonsäure sind zwei Wafferstoffatome weniger vorhanden als in dem der Dihydrostrychninonsäure.

H. Leuchs hat angenommen, daß eine Kohlenstoffdoppelbindung unter Bildung zweier Karboxyle aufgesprengt worden ist. Die beiden genannten Säuren titrieren sich zwar als einbasische Säuren, man muß jedoch annehmen, daß die Acidität eines Karboxyls durch den basischen Charakter des tertiären Stickstoffatoms verdeckt wird.

Ueber die Funktion des einen, im Strychninmolekül vorhandenen Sauerstoffatoms sind wir durch die Untersuchungen von J. Tafel unterrichtet; es liegt als Säureamidgruppe $= N - CO -$ vor. H. Leuchs und seine Schüler haben bewiesen, daß das zweite Sauerstoffatom in Form einer sekundären Alkoholgruppe vorhanden ist. Die Strychninonsäure liefert ein Oxim und Semikarbazon, Strychninolon, das Spaltprodukt der Strychninolsäure gibt ein Acetylderivat, ebenso wie diese selbst.

Eine nach dem Schema

$$-CH = CH- \longrightarrow -COOH\ HOOC-$$

verlaufende Reaktion geht ohne Zweifel über verschiedene

Zwischenstufen vor sich. Es wird vielleicht ein Glykol, ein Diketon, ein Körper mit einer Karboxylgruppe intermediär entstehen. Als letztes Zwischenprodukt zur Strychninonsäure ist wohl die Dihydrostrychninonsäure aufzufassen.

Die Produkte der Strychninoxydation wurden in der vorliegenden Arbeit eingehend untersucht, um über den Mechanismus des Reaktionsverlaufes durch Auffindung solcher oder ähnlicher als Zwischenprodukte aufzufassender Körper Aufklärung zu erhalten. Der Erfolg dieser Untersuchungen liegt aber auf ganz anderem Gebiete.

Es gelang, bei der Aufarbeitung des Manganschlammes, wie er bei der Oxydation entsteht, mit schwefliger Säure ein Produkt zu isolieren, das nach der Analyse der Formel $C_{21}H_{22}O_5N_2$ gehorcht. Bei der Oxydation sind also hier drei Sauerstoffatome aufgenommen worden. Der Körper scheint nach seinen Löslichkeitsverhältnissen der Dihydrostrychninonsäure nahe zu stehen. Er zeigt aber nur ganz schwach sauren Charakter. Möglicherweise handelt es sich um ein Zwischenprodukt; wahrscheinlicher ist jedoch die Annahme, daß man es mit einem Endprodukt zu tun hat, das nach folgendem Schema entstanden sein kann:

$$\rangle C = CH- \longrightarrow \rangle CO \quad HOOC-$$

Diese Auffassung steht im Einklang mit den beim Brucinabbau gemachten Erfahrungen, nach denen die von H. Leuchs und J. F. Brewster[1] dargestellte Acetylbrucinolonsäure einer ähnlichen Gruppierung ihre Entstehung verdanken dürfte. Aus der genannten Säure haben H. Leuchs und G. Peirce[2] Malonsäure abgespalten und die einsäurige Base Curbin gewonnen, was zur Annahme folgender Formeln führte:

---

1. Ber. 45, 201. Ber. 45, 2653.
2. Ber. 45, 2653.

$$\{ C_{19}H_{21}O_5N \} > C = CH-CH_2-CO-N = \quad + 30$$

Acetylbrucinolon

$$\longrightarrow \{C_{19}H_{21}O_5N\} > CO \quad HOOC-CH_2-CO-N = \quad + H_2O$$

Acetylbrucinolonsäure

$$\longrightarrow \{C_{19}H_{21}O_5N\} > CO \quad HN = \quad + \quad CH_2 \begin{matrix} COOH \\ COOH \end{matrix}$$

Acetylcurbin.

Da das Produkt $C_{21}H_{22}O_5N_2$ vor dem Schmelzpunkt, der bei 252—255° liegt, keine Kohlensäure abgibt und auch keine Reaktion der Ketoenole mit Eisenchlorid zeigt, darf man es wohl mit einer solchen Gruppierung nicht in Zusammenhang bringen. Bei der Behandlung mit verdünnter Natronlauge scheint das Produkt gespalten zu werden; ein Beweis für diese Annahme konnte jedoch bei der geringen Menge des verfügbaren Materials nicht erbracht werden.

Außer dem Produkt $C_{21}H_{22}O_5N_2$ fand sich in größerer Menge ein anderer Körper, welcher gar keine sauren Eigenschaften zeigte. Er war nur in Form eines Chlorhydrats zu fassen, welches der Formel $C_{18}H_{18}O_3N_2HCl + H_2O$ gehorcht. Es handelt sich um eine ausgesprochene einsäurige Base, während das Rohmaterial kaum basische Natur zeigt.

Man könnte daran denken, daß sich die diesem Chlorhydrat zugrunde liegende Substanz $C_{18}H_{16}O_2N_2$ in entsprechender Weise von einem Körper $C_{21}H_{22}O_5N_2$ ableiten lassen wird, wie das Curbin sich von der Acetylbrucinolonsäure ableitet. Der hier dem Curbin entsprechende Körper würde aber sicher eine zweisäurige Base darstellen, denn das unverändert gebliebene tertiäre Stickstoffatom ist vorhanden, außerdem wird das amidartig gebundene Stickstoffatom durch Aufhebung dieser Bindung seinerseits basische Eigenschaften annehmen.

Ferner würde eine im angedeuteten Sinne verlaufende Spaltung eben durch die dabei eintretende Aufhebung der

= N—CO-Gruppe die nächstliegende Hydratisierungsmöglichkeit aufheben. Nur eine vorhergegangene Hydratisierung scheint nämlich die ausgesprochene basische Natur des Körpers $C_{18}H_{18}O_3N_2$ zu bedingen. P. Reich hat ein Strychninonsäurehydrat dargestellt und zur Erklärung einer doppelten Hydratisierung die Möglichkeit einer Wasseranlagerung an die Ketogruppe der Strychninonsäure oder an eine nicht enolartige Doppelbindung in Erwägung gezogen. Daß man es aber im vorliegenden Falle mit dieser zweiten Hydratisierungsmöglichkeit zu tun hat, ist wohl kaum anzunehmen.

Die folgenden Gruppierungen könnten das dargestellte Chlorhydrat in einleuchtender Weise erklären, indem sie einerseits die Abspaltung eines drei Kohlenstoffatome enthaltenden Restes zulassen, andererseits die Möglichkeit bieten, durch Entstehung eines neuen = N-CO-Ringes eine geeignete Hydratisierungsmöglichkeit zu schaffen:

$$
\begin{aligned}
&-CH = CH-CH_2-CO-N = + 2O_2\\
\longrightarrow\ &-COOH\ HOOC-CH_2-CO-N = + H_2O\\
\longrightarrow\ &-COOH\ NH = + \begin{matrix}COOH\\ CH_2\\ COOH\end{matrix} ; - H_2O\\
\longrightarrow\ &-CO-N =
\end{aligned}
$$

oder, was in geeigneter Weise zuerst zu einem neutralen Körper führt:

$$
\begin{aligned}
&-CH = CH-CH_2-CH_2-N = + 2O_2\\
\longrightarrow\ &-COOH\ HOOC-CH_2-CH_2-N = + H_2O\\
\longrightarrow\ &-COOH\ NH + CH_2OH-CH_2-COOH ; -H_2O\\
\longrightarrow\ &-CO-N =
\end{aligned}
$$

Aus dem Braunsteinniederschlag kann man die Reaktionsprodukte auch durch Extrahieren mit Wasser gewinnen. Bei dieser Methode erhält man an Stelle des Produktes $C_{21}H_{22}O_5N_2$

merkwürdigerweise eine neutrale Substanz von der Formel $C_{19}H_{20}O_4N_2$ bezw. $C_{19}H_{18}O_4N_2$. Die erstere Formel würde einem Isomeren der später zu besprechenden Strychninolonhydrate entsprechen. Bezüglich dieses neutralen Körpers läßt sich zweierlei vermuten: einmal, daß er mit dem Produkt $C_{21}H_{22}O_5N_2$ in ursächlichem Zusammenhang steht. Bei dem letzterwähnten, im experimentellen Teil dieser Arbeit als Methode A beschriebenen Verfahren tritt nämlich die Substanz $C_{21}H_{22}O_5N_2$ nie auf, in auch noch so geringer Menge; auch den bisherigen Autoren wäre die Substanz sicher nicht entgangen, da sie in Chloroform außerordentlich schwer löslich ist und auch sonst charakteristische Merkmale aufweist, nachdem bislang ausschließlich nach Methode A gearbeitet worden ist. Zweitens, besonders wenn die Formel $C_{19}H_{18}O_4N_2$ zutrifft, kann der neue Körper das bis jetzt vergeblich gesuchte, dem Strychninolon entsprechende Spaltprodukt der Strychninonsäure sein in Form eines vielleicht dem später zu beschreibenden Nebenprodukt der Strychninolonspaltung analogen Hydrates.

Was die Herkunft der beiden Körper $C_{19}H_{20}O_4N_2$ und $C_{18}H_{16}O_2N_2$, dessen Chlorhydrat $C_{18}H_{18}O_3N_2CHl + H_2O$ in reiner Form dargestellt worden ist, betrifft, so kann man mit ziemlicher Sicherheit annehmen, daß sie Spaltprodukte von vorerst noch hypothetischen Säuren darstellen, deren Spaltung bei der Aufarbeitung des Manganschlammes vor sich zu gehen scheint. Daß die beiden fraglichen nichtsauren Produkte a priori sich im Braunsteinniederschlag befinden, also auf rein oxydativem Wege entstanden sind, ist aus folgendem Grunde unwahrscheinlich: Die besagten Körper besitzen absolut keine sauren Eigenschaften und finden sich ausschließlich im Braunsteinniederschlag. Damit eine Substanz bei den angewandten Versuchsbedingungen sich im Braunsteinniederschlag befinden kann, muß man aber einen negativen, salzbildenden Charakter derselben voraussetzen, oder, was gleichbedeutend ist, Unlöslichkeit im Aceton-Chloroformgemisch.

Die Tatsache, daß die Oxydationsprodukte des Strychnins besonders gegen Alkalien sehr empfindlich sind — hier sei die Spaltung der Strychninolsäure in Strychninolon und Glykolsäure erwähnt, welche bereits in $^1/_5$ n Natronlauge fast momentan und quantitativ verläuft — dürfte erläutern, daß die fraglichen Spaltungen grundsätzlich möglich sind.

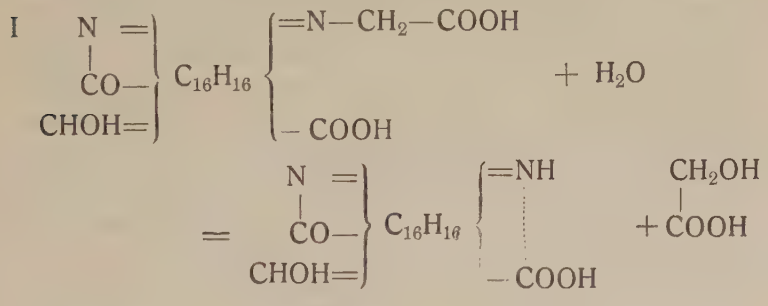
Noch ein weiterer Umstand spricht für die Auffassung, daß ursprünglich nur mehr oder weniger saure Substanzen bei der Oxydationsmethode von H. Leuchs sich im Braunsteinniederschlag befinden: Das Strychnin ist in Aceton schwer löslich und es wird daher die Chloroformlösung des Alkaloids in kleinen Portionen zur acetonischen Kaliumpermanganatlösung gegeben. Unverändertes Strychnin wurde aber nur im Aceton-Chloroformfiltrat, nie im Braunsteinniederschlag, gefunden, obwohl man das schwer lösliche Alkaloid in Anbetracht seiner relativ hohen Konzentration im Vergleich mit den nur in sehr geringer Menge vorgefundenen, in Aceton zum größten Teil leicht löslichen nichtsauren Reaktionsprodukten viel eher, wenigstens in geringer Menge, im Manganschlamm vermuten sollte.

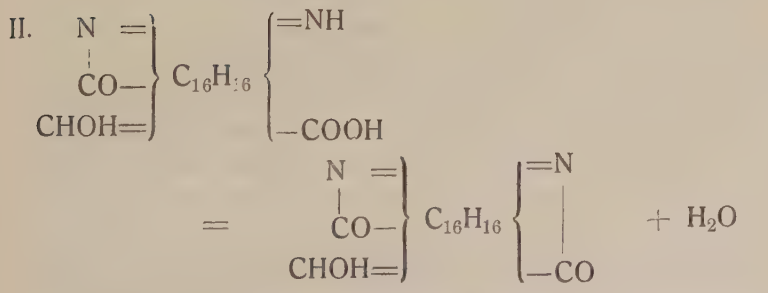
Die Vermutung, daß das dem Chlorhydrat $C_{18}H_{18}O_3N_2HCl + H_2O$ zugrunde liegende Produkt eine weitere Oxydationsmöglichkeit besitzt, ließ sich experimentell bestätigen. Doch gelang es nicht, die betreffenden Oxydationsprodukte, unter denen sich eine Säure befand, zu kristallisieren. Wahrscheinlich liegt der Grund hierfür in dem geringen Reinheitsgrad des Ausgangsmaterials. Ich hoffte, bei diesen Versuchen vor allem eine Säure zu erhalten, die auf Grund der voraussichtlich noch vorhandenen, vom Strychnin zur Strychninonsäure führenden Oxydationsmöglichkeit entstehen konnte. Diese neue Säure hätte nach dem Beispiel der Spaltung der Strychninolsäure in Strychninolon und Glykolsäure ebenfalls Glykolsäure abspalten können, und dabei einen Körper $C_{16}H_{12}O_2N_2$ liefern müssen.

Die Reduktion der Strychninonsäure zu Strychninolsäure

kann nach der Theorie zwei Isomere liefern, weil bei dem Uebergang der Ketogruppe in die sekundäre Alkoholgruppe ein neues asymmetrisches Kohlenstoffatom gebildet wird. Die Tatsache, daß auch bei Verwendung der durch Umkristallisieren von Dihydrostrychninonsäure befreiten Strychninonsäure immer wieder wesentliche Mengen von Dihydrostrychninonsäure bei der Spaltung der Strychninolsäure in Strychninolon und Glykolsäure vorhanden sind, läßt die Folgerung berechtigt erscheinen, daß die Dihydrosäure in kleiner Menge neben Strychninolsäure bei der Reduktion der Strychninonsäure gebildet wird und als das Stereoisomere der Strychninolsäure anzusehen ist.

Die Spaltung der Strychninolsäure in Strychninolon und Glykolsäure verläuft nach den Angaben der bisherigen Autoren nach folgendem Schema:





Die glatt in fast quantitativer Ausbeute erhaltenen Reaktionsprodukte wurden wiederholt genauestens untersucht. Es

ist dabei zum ersten Male gelungen, die bisher als Nebenprodukt erwähnte Substanz in reiner Form zu fassen. Der Körper ist isomer mit den von P. Reich aus dem Strychninolon durch Behandlung mit Salzsäure gewonnenen Strychninolonhydraten. Diese verhalten sich wie Aminosäuren, das Nebenprodukt der Strychninolonspaltung zeigt im Gegensatz hierzu den Charakter einer sehr schwachen Säure. Die Frage, in welchem Zusammenhang das Nebenprodukt mit dem Strychninolon steht, läßt sich mit den bisherigen Erfahrungen nicht entscheiden. Man könnte an ein Zwischenprodukt denken, wie es nach der ersten Phase des oben angegebenen Reaktionsverlaufes entstehen kann, welches infolge seiner räumlichen Anordnung zu einer leichten Wasserabspaltung unter Schließung eines = N-CO-Ringes nicht befähigt ist.

Nachdem H. Leuchs und G. Peirce[3] den bei der Spaltung der Brucinolsäure in Brucinolon und Glykolsäure auftretenden Analogiekörper durch Behandlung mit heißer Natronlauge zu 50 % in Brucinolon umsetzen konnten, könnte man geneigt sein, in Anbetracht der bisher bei den Abbauprodukten des Brucins und Strychnins beobachteten Analogien dem Nebenprodukt der Strychninolonspaltung eine ähnliche Fähigkeit zuzuschreiben. Leider war es nicht möglich, in dieser Richtung Versuche anzustellen, wegen der außerordentlich geringen Menge der verfügbaren Substanz.

Als Beweis dafür, daß das Nebenprodukt nicht einer hydratisierenden Wirkung des Alkalis auf Strychninolon seine Entstehung verdankt, kann die Beobachtung dienen, daß auch bei Anwendung der doppelten Konzentration des bei der Spaltung der Strychninolsäure wirksamen überschüssigen Alkalis genau die gleiche minimale Menge an Nebenprodukt erhalten wurde.

Es sei hier noch einmal auf das bei der Aufarbeitung der Oxydationsprodukte des Strychnins durch Extrahieren des

---

3. Ber. 45, 2653 (1912).

Braunsteinniederschlages mit Wasser auftretende neutrale Produkt $C_{19}H_{20}O_4N_2$ hingewiesen, das nach der Analyse mit den Strychninolonhydraten isomer ist. Es ist wenig wahrscheinlich, daß es sich um Stereoisomerie handelt; es dürfte lediglich Strukturisomerie vorliegen.

Eine übersichtliche Zusammenstellung der theoretisch möglichen Brucinolonhydrate, die bei der überraschenden Analogie zwischen Brucinolon und Strychninolon auch für die hier mitgeteilten Beobachtungen brauchbar sein dürfte, hat G. Peirce[4] gegeben. Jedoch reichen die bisherigen Erfahrungen noch nicht aus, den jetzt bekannten Strychninolonhydraten eine bestimmte Formel zuzuschreiben.

Die Wirkung des Alkalis auf Strychninolon, die oben im Sinne der Entstehung des Nebenprodukts verneint wurde, scheint sich in der Tat in ganz anderer Richtung zu vollziehen. Außer dem Nebenprodukt gelang es nämlich, eine mit Strychninolon isomere Substanz zu isolieren, die ein Molekül vollkommen regenerierbaren Kristallwassers enthält. Daß es sich hier um einen auf die Alkaliwirkung auf Strychninolon zurückzuführenden Körper handelt, geht daraus hervor, daß das fragliche Produkt nur dann auftritt, wenn man das ausgeschiedene Strychninolon noch etwa 24 Stunden mit der alkalischen Mutterlauge in Berührung läßt. Trennt man dagegen nur wenige Stunden nach Einleitung der Spaltung das jedoch schon vollständig ausgeschiedene Strychninolon ab, kann man den Körper nicht vorfinden. Man könnte nun auch vermuten, daß die Substanz durch Alkaliwirkung aus dem Nebenprodukt entsteht, zumal da bei der Alkalibehandlung des Nebenproduktes der Brucinolonspaltung von H. Leuchs und G. Peirce[5] neben Brucinolon ein als Kryptobrucinolon bezeichnetes, ebenfalls kristallwasserhaltiges Isomeres festgestellt worden ist. Da jedoch die Ausbeute an Nebenprodukt genau

4. Diss. Berlin 1912.
5. Ber. 45, 2653 (1912).

Die Frage, welcher Art die Isomerie des Kryptostrychninolons mit Strychninolon ist, dürfte vor der Hand schwer zu entscheiden sein. Vielleicht handelt es sich um einen Fall von Tautomerie. Immerhin gibt eine solche Erklärung der durch Alkaliwirkung bedingten Veränderung des Strychninolons einen begründeten Anhaltspunkt auch für die im folgenden zu erwähnende Möglichkeit der Verschiebung einer Doppelbindung zur Erklärung von Oxydationsmöglichkeiten.

Zum weiteren Abbau erwies sich das Acetylstrychninolon als geeignetes Ausgangsmaterial, erstens wegen seiner bequemen Löslichkeit in Aceton, zweitens weil die alkoholische Hydroxylgruppe gegen den oxydativen Angriff des Permanganats geschützt bleibt. Die Oxydation auch des Acetylstrychninolons wurde nach der Methode von H. Leuchs mit Kaliumpermanganat in Acetonlösung ausgeführt. Das Hauptprodukt der Reaktion bildet eine Säure $C_{21}H_{20}O_8N_2$, welche sich vom Acetylstrychninolon um ein plus von vier Sauerstoffatomen unterscheidet. Die neue Säure konnte nicht kristallisiert werden, es ließ sich aber in relativ guter Ausbeute das gut kristallisierte Bariumsalz darstellen.

Vermutlich ist die Reaktion nach folgendem, auch bei der Oxydation des Strychnins zu Strychninonsäure angenommenen Schema verlaufen:

$$-CH=CH- + 4\,O \longrightarrow -COOH\ HOOC-$$

Diese Annahme führt zu dem Schluß, daß im Strychninmolekül mindestens zwei nach der Leuchsschen Methode oxydable Doppelbindungen vorhanden sind. Die eine führt bei der Oxydation zur Strychninonsäure:

$$\text{(I.)} \qquad \begin{aligned} &= N-CH_2-CH=CH- + 4\,O \\ \longrightarrow\ &= N-CH_2-COOH\ HOOC- \end{aligned}$$

Die zu Anfang dieser Arbeit besprochene Substanz $C_{21}H_{22}O_5N_2$ stellt vermutlich einen als einbasische Ketosäure zu bezeichnenden Körper dar und kann wohl nicht mit

dieselbe bleibt, ganz unabhängig davon, ob das von jetzt ab als Kryptostrychninolon bezeichnete Isomere des Strychninolons auftritt oder nicht, so läßt sich die Ansicht nicht halten, daß das Kryptostrychninolon im unmittelbaren genetischen Zusammenhang mit dem Nebenprodukt steht. Eine weitere Erhärtung der Annahme, daß Kryptostrychninolon durch Alkaliwirkung aus Strychninolon entsteht, bringen die im folgenden Abschnitt zu besprechenden Erfahrungen.

Das Auftreten des Kryptostrychninolons gab neuerdings Anlaß, eine genaue Prüfung des Strychninolons auf seine Einheitlichkeit anzustellen, weil es nicht ausgeschlossen schien, daß das neue Isomere in größerer Menge dem in der üblichen Weise gewonnenen Strychninolon beigemengt sein kann. Man benutzte zu diesen Untersuchungen das gut kristallisierende Acetylstrychninolon, konnte jedoch nur die bisherigen Angaben über die einheitliche Beschaffenheit des Strychninolons im vollen Umfang bestätigen. Als das Acetylderivat mit methylalkoholischem Ammoniak behandelt wurde, um so durch Verseifung zum Strychninolon zurückzukommen, erhielt man überraschender Weise eine vom erwarteten Produkt vollständig verschiedene Substanz, die sich als mit Kryptostrychninolon identisch erwies. In einem Falle war die Reaktion noch nicht in diesem Sinne verlaufen und hatte Strychninolon ergeben; als man aber die Ammoniakbehandlung weiter fortsetzte, resultierte auch bei diesem Versuch, also aus Strychninolon, Kryptostrychninolon. Dies beweist, daß es sich um eine Reaktion handelt, die nur mittelbar mit dem Acetylderivat verknüpft ist, grundsätzlich um eine Einwirkung auf Strychninolon.

Eine Verunreinigung auch des aus der Strychninolon-Mutterlauge erhaltenen Kryptostrychninolons durch ein aus der Dihydrostrychninonsäure entstandenes Spaltprodukt kommt kaum in Betracht, da diese Säure auch bei Anwendung der doppelten Konzentration des wirksamen Alkalis auch in der Wärme nur sehr langsam gespalten zu werden scheint.

der zur Strychninonsäure führenden Doppelbindung in Verbindung gebracht werden, da er dann ein sehr unwahrscheinliches Zwischenprodukt sein müßte. Auch zur Erklärung der anderen nichtsauren Produkte muß man nach weiteren Oxydationsmöglichkeiten suchen. Man kann die Annahme machen, daß z. B. unter der Einwirkung des Alkalis die vorhandenen Doppelbindungen Verschiebungen erleiden, daß beispielsweise die Lage der zur Strychninonsäure führenden Doppelbindung folgendermaßen verändert wird:

$$> N—CH_2—CH = CH—CH < \longrightarrow$$
$$(II) > N—CH_2—CH_2—CH = C <$$

Diese Gruppierung (II) würde bei der Oxydation zu einer Ketosäure führen.

Die im Acetylstrychninolon zur Säure $C_{21}H_{20}O_8N_2$ zu oxydierende Doppelbindung muß ebenfalls so gelagert sein

$$— CH = CH —,$$

da eine zweibasische Säure entsteht.

Nimmt man weiter an, daß zwischen Strychnin und Brucin die bisher beobachteten Analogien auch bei der Oxydation des Acetylstrychninolons und Acetylbrucinolons bestehen, so läßt sich die der neuen Säure $C_{21}H_{20}O_8N_2$ zugrunde liegende Oxydationsmöglichkeit ausführlicher wie folgt schreiben:

$$(III) > CH—CH = CH—CO—N <$$

Durch Verschiebung der Doppelbindung würde die Gruppierung eintreten:

$$(IV) > C = CH—CH_2—CO—N <$$

Die angestellten Ueberlegungen führen also zu vier verschiedenen Oxydationsmöglichkeiten, bedingt durch zwei Doppelbindungen im Strychninmolekül.

Die neue Säure aus Acetylstrychninolon verhält sich als zweibasische Säure, was nach den bei der Erörterung der

nichtsauren Reaktionsprodukte aus der Strychninoxydation angestellten Ueberlegungen selbstverständlich erscheinen dürfte; denn das Acetylstrychninolon ist ein neutraler Körper und es muß die daraus entstandene Säure mit zwei Karboxylgruppen sich zweibasisch titrieren, vorausgesetzt, daß die im Strychninolon vorhandenen zwei = N-CO-Ringe bei der Oxydation unverändert bleiben, was auf Grund der bisherigen Erfahrungen nicht bezweifelt werden kann.

Leider ist es nicht geglückt, eine der Acetylbrucinolonsäure entsprechende Säure zu isolieren, die sich um ein Mehr von drei Sauerstoffatomen vom Acetylstrychninolon unterscheiden müßte und aus der Oxydationsmöglichkeit IV entstehen würde. Wahrscheinlich tritt diese Säure überhaupt nicht auf, oder wenn doch, dann in so geringer Menge, daß sie sich der Beobachtung entzieht. Möglicherweise ist die fragliche Substanz unbeständig und zerfällt bereits bei der Verarbeitung des Braunsteinniederschlages mit schwefliger Säure.

Diese letztere Auffassung findet eine gewisse Stütze durch die Auffindung eines nichtsauren Körpers, dem nach der Analyse zwar eine bestimmte Formel noch nicht zugeschrieben werden kann, der jedoch ohne Zweifel eine niedrigere Anzahl von Kohlenstoffatomen enthält als das Acetylstrychninolon und somit auch weniger Kohlenstoffatome besitzt als die aus dem Ausgangsmaterial normalerweise zu erwartenden Säuren. Es scheint nicht ganz ausgeschlossen, daß der fragliche nichtsaure Körper aus der gesuchten Ketosäure entstanden ist. Wahrscheinlicher ist es aber, daß er ein Spaltprodukt der dem bereits erwähnten Bariumsalz zugrunde liegenden Säure darstellt, da die bisherigen Analysenwerte auf eine Zusammensetzung hindeuten, welche einem in neuester Zeit von H. Rauch[6] entdeckten Spaltprodukt des bei der Acetylbrucinolonoxydation erhaltenen Bariumsalzes entsprechen würde.

In der Erwartung eines von dem eben erwähnten Körper

6. Siehe die demnächst erscheinende Diss. Berlin.

verschiedenen Produktes, wurde der Braunsteinniederschlag auch nach der im experimentellen Teil bei der Beschreibung der Strychninoxydation als Methode A bezeichneten Arbeitsweise untersucht. Eine eindeutige Entscheidung dieser Frage ist jedoch nicht ermöglicht worden, da das nur in außerordentlich kleiner Menge erhaltene Material eine entsprechend genaue Prüfung auf seine Bestandteile nicht zuließ.

Noch ein drittes, vollkommen neutrales Produkt konnte man bei der Oxydation des Acetylstrychninolons aus dem Acetonfiltrat isolieren. Die aus den Analysenzahlen abgeleitete Formel deutet auf einen Körper, der sich vom Acetylstrychninolon um ein Mehr von zwei Wasserstoffatomen unterscheidet. Unter der Voraussetzung der Richtigkeit der analytisch gefundenen Formel kann man über die Herkunft des Körpers wohl kaum eine einleuchtendere Annahme machen, als daß er eine Verunreinigung des Acetylstrychninolons bildet und sich auf eine bei der Reduktion der Strychninonsäure mit Natriumamalgam entstandene, bis jetzt aber wegen ihrer geringen Menge unbeachtet gebliebene Substanz zurückführen läßt. Man kann sich leicht vorstellen, daß bei jener Reduktion eine Wasserstoffanlagerung an eine Kohlenstoff-Doppelbindung möglich ist. Da durch einen solchen Vorgang die betreffende Doppelbindung aufgehoben werden muß, würde damit die ursprünglich noch vorhandene Oxydationsmöglichkeit verschwinden und so wäre auch die Tatsache erklärt, daß der Körper unter den angewandten Bedingungen nicht oxydabel ist.

Mit Hilfe der früheren Annahmen könnte man auch die Anwesenheit eines Körpers mit 16 Kohlenstoffatomen im Acetonfiltrat erklären. Eine solche Substanz kommt nämlich nach der C, H-Bestimmung in Betracht, die Resultate der Stickstoffbestimmung schließen jedoch eine solche Formel aus. Es wäre dies ein dem Curbin[7] entsprechender Körper, der sich von

---

7. H. Leuchs und G. Peirce Ber. 45, 2653 (1912)

einer Ketosäure, die der Acetylbrucinolonsäure entspräche, durch Abspaltung von Malonsäure ableiten würde. Eine solche Substanz müßte aber ausgesprochen basischen Charakter zeigen, was der Erfahrung bei dem isolierten Produkt widerspricht.

Für die Konstitution des Acetylstrychninolons und des aus dem Bariumsalz $C_{21}H_{18}O_8N_2Ba + 2\,H_2O$ zu erwartenden Spaltproduktes kann man auf Grund der hier gemachten, zum Teil begründeten Annahmen, den Schluß ziehen, daß im Acetylstrychninolon nur noch eine Doppelbindung vorhanden ist, daß aber das aus dem Bariumsalz zu erwartende Spaltprodukt unter den bisherigen Bedingungen nicht oxydabel sein wird, insofern nicht durch eine bei der Spaltung eintretende Umwandlung eine weitere Oxydationsmöglichkeit gebildet wird; dies ist jedoch kaum zu erwarten.

Experimenteller Teil.

Die Oxydation des Strychnins.

Zur Beschaffung des zum Studium des weiteren Strychninabbaues notwendigen Ausgangsmaterials war es vor allem erforderlich, Verfahren zu finden, die auch beim Arbeiten mit größeren Mengen eine gute Ausbeute und andererseits ein wenigstens im wesentlichen reines Produkt liefern können.

Es wurde versucht, die bisherige Arbeitsweise zu verbessern, und außerdem eine neue Methode ausgearbeitet, die neben ihrer bequemeren Ausführung noch den Hauptvorzug besitzt, daß sie bessere Ausbeuten liefert, als die bisher übliche.

Für die Ausführung der Oxydation des Strychnins ist die von H. Leuchs und P. Reich zuletzt angewandte Methode, das Alkaloid in Chloroform gelöst zur acetonischen Kaliumpermanganatlösung zu geben, beibehalten worden. Man gab 200 g Kaliumpermanganat und die Auflösung von 100 g Strychnin in 700 ccm Chloroform in zehn gleichen Portionen zu 4 Litern Aceton. Die Zugabe neuer Mengen erfolgte erst, wenn ein Tropfen der Reaktionsflüssigkeit, auf Fließpapier gebracht, farblos oder nur schwachgefärbt auslief, was nach jeweils 15 bis 20 Minuten der Fall war. In vier bis fünf Stunden war die Oxydation zu Ende.

P. Reich leitete die Oxydation langsamer; auch verarbeitete er das Reaktionsprodukt erst am folgenden Tage. Nach den bei vielen Versuchen gesammelten Erfahrungen ist jedoch das Reaktionsprodukt wesentlich reiner, wenn der

Braunsteinniederschlag gleich nach beendigter Oxydation weiterverarbeitet wird; dies hat seinen Grund wohl in der großen Empfindlichkeit der Oxydationsprodukte gegen Alkali.

Jedenfalls muß der einmal abfiltrierte Manganschlamm sofort weiterverarbeitet werden.

Die Isolierung der Oxydationsprodukte aus dem Braunsteinniederschlag.

A. Behandlung des Braunsteinniederschlages mit Wasser.

Der abfiltrierte, mit wenig Aceton nachgewaschene Manganschlamm wurde dreimal mit je 1½ Liter Eiswasser, das Chlorammonium enthielt, extrahiert. Die wässerigen, schwach gelb gefärbten ammoniakalischen Lösungen wurden mit verdünnter Salzsäure übersäuert und mit je 700 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden ohne vorheriges Trocknen auf dem Wasserbad vollständig eingedampft. Man erhielt so ein braungefärbtes, durch klebrige Schmieren verunreinigtes Produkt.

Nach der alten Vorschrift wurde es durch Waschen mit Aceton von diesen Verunreinigungen befreit und aus 160 Teilen heißem Wasser umkristallisiert. Da sich aber zeigte, daß durch diese Acetonbehandlung erhebliche Mengen von Strychninonsäure verloren gehen und die durch Aceton entfernten klebrigen Verunreinigungen aus nichtsauren und teilweise kristallisierbaren Oxydationsprodukten bestehen, von denen sich zwei bezw. drei rein herausarbeiten ließen, wurde ein prinzipiell anderes Verfahren eingeschlagen:

Das Reaktionsprodukt wurde mit 250—300 ccm Chloroform in einen Stehkolben gespült. Zu der Chloroformlösung ließ man unter Umschwenken aus einer Bürette $^1/_1$ n Kaliumbikarbonatlösung — Bikarbonat scheint in der Kälte keinen schädlichen Einfluß auf die gegen Alkalien im allgemeinen

sehr empfindlichen Strychninabbauprodukte auszuüben — zufließen, bis die oben schwimmende wässerige Lösung gerade schwach alkalisch reagierte. Nun wurde die Chloroformlösung abgetrennt und das Ausschütteln mit 50 ccm Chloroform wiederholt. Die wässerige Lösung, deren Volumen man auf etwa 400 ccm vergrößerte, wurde mit verdünnter Essigsäure bis zur sauren Reaktion versetzt und zur Wiederauflösung der beim Ansäuern ausgefällten Säuren sowie zur Entfernung der letzten Reste von Chloroform, welches die Kristallisation stört, kurz aufgekocht. Man erhielt ein sehr gut kristallisiertes Produkt, wenn man dann die heiße Lösung mit möglichst wenig überschüssiger Essigsäure ansäuerte. Mineralsäuren wurden hier nicht verwendet, da das mit Mineralsäuren gefällte Produkt weniger gut kristallisierte und dabei auch die Möglichkeit der Hydratisierung gegeben war. Durch mehrstündiges Kühlen in Eis ließ man die Kristallisation sich vervollständigen. Das Produkt wurde für die Weiterverarbeitung im Trockenschrank und dann über Schwefelsäure und Kali getrocknet.

Es wurde davon abgesehen, die Dihydrostrychninonsäure durch Umkristallisieren des Rohproduktes aus 160 Teilen heißem Wasser zu entfernen, weil auch bei Verwendung umkristallisierter Strychninonsäure bei der Spaltung der Strychninolsäure sich wieder Dihydrostrychninonsäure ergab.

Vielleicht läßt sich die Dihydrostrychninonsäure durch Umkristallisieren der rohen Strychninonsäure nicht vollständig entfernen, andererseits scheint es auch nicht ausgeschlossen, daß die Dihydrosäure in geringer Menge bei der Reduktion der Strychninonsäure gebildet wird.

Beim Weiterverarbeiten des Produktes zu Strychninolsäure und Strychninolon störte die Anwesenheit der Dihydrostrychninonsäure nicht.

Die Durchschnittsausbeute an Säuren betrug 23 bis 24 % des angewandten Strychnins. Der Gehalt an Dihydrosäure

betrug 3,5 bis 4 %, entsprechend 1 % des verwendeten Alkaloids.

Neutrales Produkt $C_{19}H_{20}O_4N_2$.

Der die nichtsauren Reaktionsprodukte enthaltende Chloroformauszug wurde mit Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform auf dem Wasserbad abdestilliert. Es hinterblieb eine braun gefärbte, harzige Masse, die nach Entfernung des Chloroforms beim Erkalten fest wurde, ohne jedoch zu kristallisieren. Schließlich gelang es auf folgendem Wege, aus der Masse kristallisierte Produkte zu gewinnen: Man kochte das Harz mit Benzol am Rückflußkühler, bis der anfangs dicke Sirup sich in pulveriger Form abzusetzen begann; dies trat nach vier- bis achtstündigem Kochen ein, das Benzol färbte sich dabei nach und nach schwach braun. Am günstigsten war es, mit dieser Behandlung zu beginnen, solange die Masse noch dünnflüssig war, also unmittelbar nach dem Abdestillieren des Chloroforms. Letzteres muß aber vor dem Auskochen mit Benzol möglichst vollständig entfernt werden. Es wurde jeweils das bei mehreren Versuchen gesammelte Material zusammen verarbeitet. Für die bei 3 Oxydationen erhaltene Menge verwendete man 250 bis 300 ccm Benzol.

Der in Benzol ungelöst gebliebene Anteil der Substanz wurde nach dem Erkalten der Lösung abfiltriert und eventuell zerkleinert. Das Material war noch stark gefärbt. Zur weiteren Reinigung wurde es in möglichst feiner Verteilung mit 30 bis 50 ccm Aceton ausgekocht. Als ungelöster Rückstand blieb eine nur mehr schwach gefärbte Substanz, deren Menge 1,25 bis 1,5 g betrug. Zur Trennung von etwa anwesendem Strychnin wurde der Stoff in der Kälte mit 10 ccm $^1/_1$ n Salzsäure digeriert. Nebenbei sei erwähnt, daß dabei in keinem Falle Strychnin gefunden werden konnte, ein Beweis dafür, daß das Alkaloid nach der angewandten Oxy-

dationsmethode sehr vollständig zur Umsetzung kommt. Schließlich kristallisierte man das Produkt aus 150 Teilen Alkohol unter Zusatz von Tierkohle um. Es wurde eine vollkommen farblose Lösung erzielt, aus der über Nacht der neue Körper in wasserhellen, hemiedrischen Prismen auskristallisierte, und zwar in einer Menge von etwa 50 % der aufgelösten Substanz. Aus der Mutterlauge ließ sich durch Einengen noch eine weitere Kristallisation erreichen, die ebenfalls vollkommen einheitliches und analysenreines Material darstellte. Der Schmelzpunkt der verschiedenen Fraktionen war konstant. Beim raschen Erhitzen im Salpeterbade schmolz die Substanz bei 320 ° unter Zersetzung ohne vorheriges Sintern, nachdem von 290 ° an geringe Braunfärbung eingetreten war.

Zur Analyse diente die aus Alkohol umkristallisierte Substanz. Sie wurde über Phosphorpentoxyd bei 105 ° im Vakuum getrocknet. Das Gewicht blieb dabei konstant.

I. 0,1218 g Subst.: 0,2980 g CO_2 und 0,0626 g H_2O.
II. 0,1364 g Subst.: 0,3343 g CO_2 „ 0,0691 g H_2O,
III. 0,0957 g Subst.: 0,2352 g CO_2 „ 0,0469 g H_2O.
IV. 0,1365 g Subst.: 9,5 ccm Stickstoff b. 21 ° u. 766 mm.
V. 0,1551 g Subst.: 11,2 ccm Stickstoff b. 20 ° u. 760 mm.

Gef.: I. C: 66,73 %, H: 5,74 %.
II. C: 66,86 %, H: 5,67 %.
III. C: 67,03 %, H: 5,48 %.
IV. N: 7,99 %, N: 8,20 %.

Ber. für $C_{19}H_{20}O_4N_2$ (340) /Strychninolonhydrat!/.
C: 67,06 %, H: 5,88 %, N: 8,23 %.
Für $C_{19}H_{18}O_4N_2$ (338).
C: 67,45 %, H: 5,32 %.

In verdünnten Mineralsäuren ist die Substanz nicht löslich, in überschüssiger Natronlauge wird Auflösung erzielt, nicht aber in Ammoniak. Sehr leicht löst sie sich in Chloroform und Eisessig, etwas schwieriger in konzentrierter Salz-

säure. Aus letzterem Lösungsmittel kristallisiert sie unverändert. Von kochendem Wasser verlangt der Körper 550 Teile zur Auflösung, 350 Volumteile von Alkohol und Methylalkohol. Aus Methylalkohol erhielt man beim Umkristallisieren farblose vierseitige Prismen von oben angegebenem Schmelzpunkt. In Essigester und Azeton löst sich die Substanz wenig, kaum in Benzol, in Aether, Ligroin und Petroläther ist sie unlöslich.

Sie gibt die Strychninreaktion mit Kaliumbichromat und konzentrierter Schwefelsäure und schmeckt bitter.

Körper $C_{18}H_{18}O_3N_2HCl + H_2O$.

Die Hauptmenge der nichtsauren Oxydationsprodukte war in der oben erwähnten Benzollösung enthalten. Auch bei längerem Stehenlassen lieferte diese keine kristallisierten Produkte; es schied sich lediglich eine braune, amorphe Masse ab, welche fest an der Gefäßwand haftete. Man versetzte daher die Benzollösung ohne weiteres mit dem doppelten Volumen Petroläther und erhielt dabei sofort eine voluminöse Abscheidung weißer, amorpher Flocken, die abfiltriert und nach dem Stehen an der Luft im Dampfschrank getrocknet wurde. Die kaum gefärbte Substanz ließ sich aber aus den üblichen Lösungsmitteln nicht zur Kristallisation bringen. Mit Berücksichtigung der für amorphe Stoffe charakteristischen Leichtlöslichkeit wurde die Substanz sehr leicht aufgenommen von Chloroform und Eisessig, weniger von Aceton, Alkohol und Methylalkohol, Essigester und Benzol lösten noch ziemlich gut, kaum Ligroin und Petroläther. In verdünnten Mineralsäuren zeigte das Produkt eine gegen reines Wasser erhöhte Löslichkeit; Alkalien erhöhten die Löslichkeit nicht, in Berührung mit alkalischen Lösungsmitteln nahm der Körper orangegelbe Färbung an.

Die Ausfällung mit Petroläther war eine sehr vollständige.

Die Ausbeute an trockener Substanz betrug 8 g auf je 300 g Strychnin.

Folgende Behandlungsweise führte zu einem sehr gut kristallisierten Produkt, das vermutlich ein Chlorhydrat des amorphen Materials darstellt: 3 g im Dampfschrank getrockneter Substanz wurden in 5 ccm konzentrierter Salzsäure in der Kälte gelöst, die Lösung mit 50 ccm Methylalkohol verdünnt und im verschlossenen Gefäß bei 0° stehen gelassen. Nach fünf Tagen zeigten sich die ersten Anfänge der Kristallisation in der Abscheidung äußerst feiner, verfilzter Nädelchen. Nach Verlauf von weiteren fünf Tagen betrug die Menge der auskristallisierten Substanz 1,05 g. Durch vierzehntägiges Stehenlassen der Mutterlauge gewann man noch 0,6 g. Durch geeignetes Konzentrieren konnte man weitere geringe Mengen bekommen. Die vollständig zur Trockene eingedampfte Mutterlauge lieferte einen braunen Rückstand, der beim Anreiben mit Alkohol zum Teil sofort kristallisierte; man erhielt dieselbe Substanz. Die Gesamtausbeute an gut kristallisierter Substanz betrug 60 % des verwendeten Rohproduktes.

Ein besonderer Versuch zeigte, daß durch die angewandte Behandlung mit Salzsäure keine Zerlegung des Ausgangsmaterials in kleinere Spaltstücke, besonders Oxalsäure und Malonsäure, eingetreten war.

Nach dem Trocknen über Schwefelsäure und Kali löste man das kristallisierte Produkt aus 400 Teilen heißem, gewöhnlichem Alkohol um. Es wurden langsam charakteristische, fünfseitige Blättchen erhalten, die unter dem Mikroskop vollständig einheitlich aussahen.

Beim Erhitzen im Kapillarrohr trat von 270° an Braunfärbung auf, bei 296 bis 300° schmolz die Substanz unter Zersetzung.

Beim Trocknen über Schwefelsäure veränderte die lufttrockene Substanz ihr Gewicht nicht. Ueber Phosphorpentoxyd bei 78° im Vakuum verloren 0,1330 g Substanz sehr langsam 0,0064 g Wasser. Schon nach dreitägigem Stehen an der Luft trat oberflächlich eine schwache Rosafärbung ein.

Zu folgenden Analysen diente die lufttrockene Substanz:

I. 0,1029 g gaben 0,2236 g CO_2 und 0,0538 g H_2O.
II. 0,1358 g „ 0,2955 g CO_2 „ 0,0758 g H_2O.
III. 0,1808 g „ 11,4 ccm Stickstoff bei 14 ° u. 773 mm.
IV. 0,1977 g „ 0,0785 g AgCl (nach Carius).
V. 0,1330 g enthielten 0,0064 g Kristallwasser.

Gef.: I. C: 59,26 %, H: 5,98 %.
II. C: 59,35 %, H:6,24 %.
III. N: 7,54 %.
IV. Cl: 9,82 %.
V. Kristallwasser: 4,81 %.

Berechnet für $C_{18}H_{18}O_3N_2HCl + 1\ H_2O$ (364,5):
C: 59,39 %, H: 5,76 %.
N: 7,68 %.
Cl: 9,72 %.
1 Mol. Kristallwasser: 4,93 %.

Das Salz ist in Wasser leidlich löslich, sehr leicht in verdünnten Säuren. Es gibt die Reaktion auf Chlorion.

Das Chlorhydrat schmeckt bitter und gibt die Strychninreaktion mit Kaliumbichromat und konzentrierter Schwefelsäure, wobei jedoch die typische Violettfärbung mit einer geringen Verzögerung eintritt.

Die freie Base konnte ich nicht in kristallisierter Form fassen. Sie ist in Wasser sehr leicht löslich.

Auch die nach der im folgenden zu beschreibenden Methode B erhaltenen nichtsauren Reaktionsprodukte lieferten bei der Behandlung mit Benzol und der genau entsprechenden weiteren Arbeitsweise das Produkt, wie es in angegebener Weise zur Gewinnung des Chlorhydrats $C_{18}H_{18}O_3N_2HCl + H_2O$ verwendet wurde. Die Ausbeute ist nach Methode B die drei- bis vierfache der nach Methode A erhaltenen. Die Identität der Produkte ging daraus hervor, daß auch das zweite das Chlorhydrat $C_{18}H_{18}O_3N_2HCl + H_2O$ lieferte.

Der Versuch, durch Oxydation des Materials, das dem

eben beschriebenen Chlorhydrat zugrunde liegt, kristallisierte Produkte zu gewinnen, war erfolglos. Es konnte nur festgestellt werden, daß der Körper eine weitere Oxydationsmöglichkeit besitzt. 8 g Substanz verbrauchten in 400 ccm trockenem, über Kaliumpermanganat destilliertem Aceton aufgelöst, 7 g Kaliumpermanganat (ca. 5 Aequivalente). Die Oxydation verlief sehr langsam. Die ersten 2 g Kaliumpermanganat waren nach zwei Stunden verbraucht. Weitere 2 g benötigten fünf Stunden. Der Rest des Oxydationsmittels wurde beim Stehenlassen in 24 Stunden ebenfalls verbraucht. Das Gefäß war während der ganzen Dauer der Oxydation geschlossen gehalten worden, von Zeit zu Zeit wurde umgeschüttelt. Durch Aufarbeiten des Braunsteinniederschlags mit schwefliger Säure gelangte man zum Oxydationsprodukt. Es bestand aus einer Säure — bei einem Versuch mit 4 g Substanz wurden 3,5 ccm n/1 Kaliumbikarbonatlösung bis zum Eintritt der alkalischen Reaktion verbraucht — und einem nichtsauren Produkt, das besonders beim Anreiben mit Essigester sofort fest wurde, wegen seiner geringen Menge jedoch nicht untersucht werden konnte.

Die Isolierung und Trennung erfolgte nach den bei Methode A angegebenen Prinzipien.

B. Behandlung des Braunsteinniederschlages mit schwefliger Säure.

Trug man den Braunsteinniederschlag in wässerige schweflige Säure ein, so erhielt man große, harzige Klumpen, aus denen durch Behandlung mit Chloroform kaum brauchbare Substanz zu gewinnen war, während aus der schwefligsauren, wässerigen Lösung nur wenig Strychninonsäure durch Ausschütteln mit Chloroform erhalten werden konnte. Die Hauptschwierigkeit war beseitigt, als folgender Weg eingeschlagen wurde:

Der bei Oxydation von 100 g Strychnin erhaltene, mit

Aceton gewaschene und vollständig trocken gesaugte Braunsteinniederschlag wurde portionsweise in 1½ Liter eiskalte schweflige Säure eingetragen, nachdem man die wässerige Lösung mit 1 bis 1½ Liter Chloroform unterschichtet hatte. Man bediente sich am zweckmäßigsten einer geräumigen Saugflasche. Es wurde weniger darauf geachtet, den Manganschlamm in kleinen Mengen, als vielmehr in möglichst feiner Verteilung zur Auflösung zu bringen. Denn die Bildung von Harz ließ sich auch bei Anwendung sehr großer Mengen von Wasser und Chloroform nicht vollständig vermeiden; durch das Harz wurden die größeren Stücke des Manganschlammes oberflächlich bedeckt und so vor der Einwirkung der schwefligen Säure geschützt. Unmittelbar nach dem Eintragen jeder neuen Portion des Braunsteins wurde der Bombe ein kräftiger Strom Schwefligsäuregas entnommen, so daß dadurch das Chloroform aufgewirbelt wurde, während gleichzeitig das Gefäß tüchtig umgeschwenkt wurde. So wurden die ausgefällten Säuren zum größten Teil vom Chloroform aufgenommen, bevor sich größere Harzklumpen bilden konnten. Durch Hinzufügen von Eisstückchen sorgte man dafür, daß die Temperatur der Lösung nicht über 18 bis 20 ° anstieg.

Nach beendeter Auflösung goß man die ganze Flüssigkeit in einen Scheidetrichter. Hierbei vermied man möglichst, das entstandene Harz in größerer Menge mit in den Trichter zu spülen, da sonst die Ausflußöffnung desselben verstopft wurde.

Das Chloroform wurde abgetrennt und die Extraktion noch zweimal mit je 200 ccm Chloroform wiederholt. Die vereinigten Auszüge wurden kurze Zeit mit Natriumsulfat getrocknet und nach dessen Entfernung ohne Rücksicht auf eine geringe Trübung auf dem Wasserbad zur Trockene verdampft. Den noch warmen Destillationsrückstand löste man durch Schütteln von den Gefäßwänden los und brachte ihn in eine Reibschale, wo er nach völliger Verdunstung des Chloroforms zerkleinert wurde.

Das Produkt wurde dann zugleich mit dem Rest des im Kolben zurückgebliebenen Materials derselben Behandlung mit Chloroform und $^1/_1$ n Kaliumbikarbonatlösung unterzogen, die unter Methode A beschrieben ist. Während man aber nach jener Methode vollständig klare Lösungen bekam, d. h. ein in Bikarbonat bezw. Chloroform restlos lösliches Reaktionsprodukt, enthielt das nach Methode B isolierte Material eine sowohl in Bikarbonat als auch in Chloroform unlösliche Substanz die sich je nach ihrer Menge entweder lediglich an der Berührungsstelle der Flüssigkeitsschichten ansammelte, oder als lästige Suspension in der unteren Chloroformschicht schwebte. Nach gründlichem Durchschütteln des Kaliumbikarbonat-Chloroformgemisches, das ganz wenig überschüssiges Bikarbonat enthielt, wurde durch eine kleine Nutsche von der ungelöst gebliebenen Substanz abfiltriert und erst dann das Chloroform abgetrennt und wie unter Methode A beschrieben weiterverarbeitet.

Die Durchschnittsausbeute an Strychninonsäure + Dihydrostrychninonsäure entsprach der nach Methode A erhaltenen.

Es ließen sich jedoch aus dem bei der Auflösung des Braunsteinniederschlags gebildeten Harz leicht noch wesentliche Mengen von Strychninonsäure + Dihydrostrychninonsäure nach folgendem Verfahren gewinnen: Das Harz wurde zunächst mit wenig kaltem Wasser zur Entfernung der anhaftenden schwefligen Säure gewaschen und je nach seiner Menge in 200 bis 300 ccm kochendes Wasser unter fortwährendem Erhitzen der Flüssigkeit eingetragen. Dabei zerfloß die Substanz anfänglich, alsbald aber setzte sich auf dem Boden des Gefäßes ein weißer, pulveriger Körper ab. Um Stoßen zu vermeiden, setzte man das Erwärmen auf dem Wasserbad fort. Nach einer halben Stunde wurde heiß filtriert und der Rückstand in der üblichen Weise mit Kaliumbikarbonatlösung und Chloroform behandelt. In der Regel war es nicht nötig, dieses Gemisch zu filtrieren. Die Chloroform-

lösung, die nur sehr wenig Substanz enthielt, wurde mit dem aus der Hauptportion bekommenen Chloroformauszug vereinigt. Diese Behandlungsweise des Harzes lieferte bis zu 12 g Strychninonsäure auf 100 g Strychnin.

Das heiße Filtrat gab beim Erkalten abermals eine braune, harzige Masse, welche, einmal ausgefallen, in Chloroform nur schwer löslich war und zum größten Teil auch von Bikarbonatlösung nicht aufgenommen wurde. Man ließ daher nur auf etwa 40° erkalten und fügte 200 ccm Chloroform hinzu, zugleich machte man mit $^1/_1$ n Kaliumbikarbonat die wässerige Lösung schwach alkalisch. Auf diese Weise konnte die Substanz vollständig in Lösung gehalten werden. Der Chloroformauszug wurde gesondert verarbeitet. Aus der wässerigen Lösung konnte man kein brauchbares Material mehr erhalten.

Die Gesamtausbeute an Strychninonsäure mit Dihydrostrychninonsäure konnte durch die angegebene Verarbeitung des Harzes im Vergleich mit der nach Methode A erhaltenen wesentlich erhöht werden. Sie betrug durchschnittlich 28 %, in den günstigsten Fällen 32 %, hiervon bis 2 % Dihydrosäure (bezogen auf Strychnin).

Körper $C_{21}H_{22}O_5N_2$.

Die die nichtsauren Reaktionsprodukte enthaltenden Chloroformauszüge — den bei der Verarbeitung des Harzes erhaltenen Auszug behandelte man gesondert — wurden getrocknet, auf dem Wasserbad völlig eingedampft und der Rückstand in derselben Weise mit Benzol behandelt, wie es bei der Isolierung des Produktes $C_{19}H_{20}O_4N_2$ beschrieben ist. Es wurden 350 ccm Benzol für das aus 300 g Strychnin erhaltene Material verwendet.

Schon nach vierstündigem Auskochen erhielt man eine Suspension völlig fester Substanz. Sie wurde heiß abfiltriert und der Rückstand nochmals eine Viertelstunde mit 100 ccm

Aceton ausgekocht. Die Menge des hierbei erhaltenen, nur mehr ganz schwach gefärbten Rückstandes betrug 1,4 g. Man kristallisierte ihn aus 150 Volumteilen Alkohol unter Zusatz von Tierkohle um; es ergaben sich 0,9 g Substanz, die aus 700 Teilen heißen Wassers umkristallisiert wurden. Hierbei erhielt man ein matt strohgelb gefärbtes, in äußerst feinen, vierseitigen Blättchen kristallisiertes und unter dem Mikroskop vollkommen einheitlich erscheinendes Produkt; Menge 0,8 g.

Genau derselbe Körper, jedoch in wesentlich schlechterer Ausbeute, konnte isoliert werden, als der Rückstand der Chloroformlösung in folgender Weise behandelt wurde: Die aus 100 g Strychnin erhaltenen nichtsauren Produkte nahm man in 40 ccm Alkohol auf. Aus der Lösung schied sich nach mehrtägigem Stehen eine weiße Substanz ab, die jedoch keinerlei Kristallform zeigte. Aus 6 Teilen 15-%iger Essigsäure umgelöst, wurde der Stoff kristallinisch. Durch Umkristallisieren aus 700 Teilen Wasser gelangte man zur reinen Substanz in einer Ausbeute von 0,12 g. Aus der alkoholischen Mutterlauge erhielt man durch Verdünnung mit Wasser das dem Chlorhydrat $C_{18}H_{18}O_3N_2HCl + H_2O$ entsprechende Produkt, freilich in einer sehr geringen Ausbeute von nur 1,5 bis 1,6 g.

Das wie oben beschrieben isolierte, kristallisierte Produkt erhielt man in feinerer Form aus dem bei der Kaliumbikarbonat-Chloroformbehandlung des Oxydationsproduktes ungelöst gebliebenen und abfiltrierten Material; es waren 0,6—1,4 g auf 100 g Strychnin. Man digerierte zunächst mit $^1/_{10}$ n Kaliumbikarbonatlösung, um etwa noch vorhandene Strychninonsäure zu entfernen, und kristallisierte nach dem Waschen mit viel Wasser aus 400 Teilen Alkohol um. Das erhaltene Produkt war ungefärbt und zeigte die gleiche Kristallform wie das bei der Benzolbehandlung erzielte. Die Schmelzpunkte waren die gleichen, eine Mischprobe zeigte keine Depression. Die beiden Körper waren also identisch.

Man erhielt das matt strohgelb gefärbte Präparat in ebenfalls ungefärbter Form, als es mit Chloroform digeriert wurde.

Die Substanz schmolz bei 252—255 ° unter Zersetzung, nachdem sie von 247 ° an gesintert war.

Zu folgenden Analysen diente die lufttrockene, bei verschiedenen Versuchen erhaltene Substanz:

I. 0,1609 g gaben 0,3893 g CO_2 und 0,0835 g H_2O.
II. 0,0799 g „ 0,1923 g CO_2 „ 0,0406 g H_2O.
III. 0,1508 g „ 0,3649 g CO_2 „ 0,0850 g H_2O.
IV. 0,1453 g „ 0,3465 g CO_2 „ 0,0742 g H_2O.
V. 0,1092 g „ 0,2622 g CO_2 „ 0,0571 g H_2O.
VI. 0,2295 g „ 15,5 ccm Stickstoff bei 759 mm u. 19 °.

Gef.: I. C: 65,98 %, H: 5,80 %.
II. C: 65,64 %, H: 5,68 %.
III. C: 65,99 %, H: 6,30 %.
IV. C: 65,04 %, H: 5,71 %.
V. C: 65,49 %, H: 5,85 %.
VI. N: 7,75 %.

Ber. für: $C_{21}H_{22}O_5N_2$ (382): C: 65,97 %, H: 5,76 %, N: 7,33 %.
„ „ : $C_{20}H_{20}O_5N_2$ (368): C: 65,22 %, H: 5,43 %, N: 7,60 %.

Die Substanz enthält kein Kristallwasser.

In verdünnten Mineralsäuren ist der Körper nicht löslich. In warmen, verdünnten Alkalilaugen löst er sich leicht, es entsteht eine gelbe Lösung. Beim Ansäuern der wiedererkalteten Lösung wird nur ein geringer Bruchteil der aufgelösten Substanz in amorpher Form wieder ausgefällt. Beim Stehenlassen mit kalten Laugen tritt langsam Lösung ein unter Gelbfärbung. In Ammoniak und Sodalösung löst sich der Körper nicht.

Charakteristisch ist die geringe Löslichkeit des neuen Produktes in allen organischen Lösungsmitteln, besonders Chloroform, von dem es auch in der Wärme nur wenig auf-

genommen wird. Auf die Zunge gebracht, scheint die Substanz anfangs geschmacklos, nach kurzer Zeit jedoch macht sich der bittere Geschmack der Strychninabkömmlinge bemerkbar. Mit Kaliumbichromat und konzentrierter Schwefelsäure gibt sie die Strychninreaktion.

Der Chloroformauszug, welcher sich bei der Bikarbonat-Chloroformbehandlung des aus dem Manganschlamm erhaltenen Harzes ergeben hatte, wurde getrocknet und auf dem Wasserbad zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde ebenfalls mit Benzol ausgekocht, der in Benzol unlöslich gebliebene Anteil lieferte aber erst nach wiederholtem Umlösen unter Zusatz von Tierkohle ein einigermaßen reines Material. Die Benzollösung gab auf Zusatz von Petroläther eine reichliche Ausbeute (50 % der gesamten) an dem zur Gewinnung des Chlorhydrats $C_{18}H_{18}O_3N_2HCl + H_2O$ verwendeten Produkt.

Die Reduktion der Strychninonsäure zu Strychninolsäure.

Die von H. Leuchs in Ber. 42, 774 für die Reduktion der Strychninonsäure zu Strychninolsäure gegebene Vorschrift wurde zugunsten folgender Arbeitsweise verlassen:

Man suspendierte die nicht weitergereinigte Strychninonsäure in 3 bis 4 Teilen Wasser, das Eisstückchen enthielt, und fügte auf einmal die einem Aequivalent Wasserstoff entsprechende Menge 2½ %iges Natriumamalgam hinzu. Das Amalgam wurde beim Schütteln sehr rasch verbraucht und die Säure ging in Lösung. Es war erst bei der zweiten Hälfte des Reduktionsprozesses nötig, jeweils äquivalente Mengen $^1/_1$ n Salzsäure zuzusetzen. Nach beendeter Reduktion wurde das Quecksilber entfernt. Man verwendete etwa $^1/_6$ der berechneten Menge Natriumamalgam im Ueberschuß, wobei der Gehalt des Materials an Dihydrostrychninonsäure nicht berücksichtigt wurde.

Die selbstverständlich beständig auf saurer Reaktion gehaltene Reaktionsflüssigkeit wurde dann zur Auflösung etwa ausgeschiedener Klumpen von Strychninolsäure kurz aufgekocht und nach Abfiltrieren von noch anwesenden Quecksilberresten mit wenig überschüssiger Essigsäure versetzt. Nach mehrstündigem Stehenlassen in Eis wurde das ziemlich vollständig auskristallisierte Produkt abgesaugt. Die Mutterlauge konzentrierte man, um die Ausbeute zu vervollständigen. Sie wurde dadurch fast quantitativ.

Die Spaltung der Strychninolsäure in Strychninolon und Glykolsäure.

Zur Spaltung in Strychninolon und Glykolsäure wurde die im Dampfschrank und dann über Schwefelsäure getrocknete, genau abgewogene Strychninolsäure verwendet. Wie die bisherige Vorschrift es verlangte, wurde ¼ Mol. überschüssige Natronlauge verwendet. Dagegen schlug man zur Untersuchung der Mutterlauge einen anderen Weg ein.

Bisher wurde die Mutterlauge im Vakuum konzentriert, wobei sich beim Neutralisieren die als Nebenprodukt von den früheren Autoren erwähnte Substanz abschied. Verschiedene Beobachtungen ließen folgendes Verfahren zur Gewinnung der in der Mutterlauge enthaltenen Produkte geeigneter erscheinen:

Nach dem Abfiltrieren des Strychninolons wurde die alkalische Mutterlauge ohne weiteres mit Chloroform extrahiert. (Bei Spaltung von je 40 g Strychninolsäure verwendete man zweimal je 200 ccm Chloroform.) Die Auszüge wurden getrocknet und auf dem Wasserbad zur Trockene verdampft. Der Rückstand lieferte das unten zu beschreibende Kryptostrychninolon.

Sodann wurde mit $^1/_1$ n-Salzsäure die im Ueberschuß verwendete Natronlauge neutralisiert, bis die Flüssigkeit eben

noch schwach alkalisch reagierte, und abermals diese schwach alkalische Mutterlauge mit Chloroform extrahiert. (Bei den oben bezeichneten Mengenverhältnissen nahm man zweimal je 300 ccm.) Das aus diesen Chloroformauszügen erhaltene Produkt wird als Nebenprodukt der Strychninolonspaltung beschrieben werden.

Schließlich wurde mit 5 bis 6 ccm Essigsäure angesäuert und so die Dihydrostrychninonsäure ausgefällt. Nach einigen Stunden filtrierte man ab. Die Ausfällung war eine vollständige.

Bei dieser Arbeitsweise wurde eine exakte Trennung der in der Mutterlauge enthaltenen Substanzen ermöglicht, was besonders für die Untersuchung des merkwürdigen Nebenproduktes der Strychninolonspaltung von Bedeutung war, das zum ersten Male in reiner Form herausgearbeitet werden konnte. Es enthält, in der beschriebenen Weise gewonnen, kein Strychninolon und keine Dihydrostrychninonsäure, welch letztere aus alkalischer Lösung mit Chloroform nicht extrahiert werden kann.

Die Ausbeute an Roh-Strychninolon betrug 85 bis 95 % der Theorie.

Interessant ist der Unterschied der Mengenverhältnisse des Kryptostrychninolons und des Nebenproduktes je nach der Zeit, die vom Beginn der Spaltung bis zum Abfiltrieren des Strychninolons und der Aufarbeitung der Mutterlauge verstrichen ist.

Filtrierte man nämlich das Strychninolon nach 24 Stunden ab, so erhielt man aus der Mutterlauge durch Ausschütteln mit Chloroform 0,6 g rohes Kryptostrychninolon bezw. 0,25 g Nebenprodukt. Diese Ausbeuten beziehen sich auf je 40 g Strychninolsäure. Wurde dagegen das Strychninolon schon nach 4—5 Stunden abfiltriert — die Spaltung geht sehr glatt vor sich und ist nach dieser Zeit bereits vollständig —, so erhielt man ausschließlich Nebenprodukt, und zwar ebenfalls nur 0,25 g. Es konnte zwar der stark alkalischen Mutter-

lauge auch eine sehr geringe Menge Substanz entzogen werden, es handelte sich jedoch nur um Nebenprodukt, wie aus der Alkalilöslichkeit des Stoffes hervorging.

Bei Anwendung von ½ Mol. überschüssiger Natronlauge konnte eine deutliche Aenderung der eben beschriebenen Verhältnisse nicht erzielt werden; höhere Konzentrationen von Alkali wurden nicht angewandt.

Kryptostrychninolon.

Die sorgfältig pulverisierte Substanz wurde mit 10 ccm $^1/_1$ n-Natronlauge behandelt, um das anwesende Nebenprodukt der Strychninolonspaltung zu entfernen, mit Wasser alkalifrei gewaschen und mit wenig Aceton trocken gesaugt. Schließlich löste man aus 20 Teilen absolutem Alkohol um. Es wurden prächtige, massive, prismatische Zwillingskristalle erhalten. Der Schmelzpunkt der Substanz lag bei 224 bis 226 °. Eine Mischprobe mit Strychninolon zeigte eine starke Depression.

Durch die Analyse wurde erwiesen, daß es sich um ein Isomeres des Strychninolons handelte. Man hatte über Schwefelsäure und zuletzt über Phosphorpentoxyd bei 78 ° im Vakuum getrocknet. Die bei letzterem Trocknen erzielte Gewichtsabnahme war unbedeutend.

0,0729 g Substanz gaben 0,1888 g CO_2 und 0,0394 g H_2O.

Gef.: C: 70,63 %, H: 6,04 %.

Ber. für $C_{19}H_{18}O_3N_2$ (322) Strychninolon:
C: 70,81 %, H: 5,60 %.

Die Bestimmung des spezifischen Drehungsvermögens in Eisessig ergab bei Verwendung von 0,0148 g Substanz in 0,5973 g Lösung, also 2,47 %, und einem spezifischen Gewicht von 1,06 im ½-dm-Rohr eine Drehung von —0,54 °.

Hieraus berechnet sich

$$[\alpha]_D^{21} = - \frac{0{,}54 \,.\, 100}{1{,}06 \,.\, 2{,}47} \,.\, 2 = - 41{,}25^0$$

Für Strychninolon ist $[\alpha]_D = - 112{,}4^0$.

Bei einem späteren Versuche erhielt man bei dem nämlichen Reinigungsverfahren des Rohproduktes, jedoch durch Umkristallisieren aus gewöhnlichem Alkohol eine in einseitig zugespitzten Prismen kristallisierte Substanz, die nach der Analyse und dem spez. Drehungsvermögen mit dem eben beschriebenen Produkt im wesentlichen identisch war. Im Gegensatz zu diesem wies sie jedoch einen Kristallwassergehalt von 5,36 % auf. Für einen Körper von der Molekulargröße des Strychninolons würde einem Kristallwassergehalt von 1 Mol. ein solcher von 5,29 % entsprechen.

Wegen Mangel an Material konnte nicht festgestellt werden, ob der Körper mit $[\alpha]_D = - 41{,}25^0$ eine vollständig kristallwasserfreie Modifikation des später erhaltenen Produktes darstellte — da er aus absolutem Alkohol umkristallisiert worden war, scheint es immerhin möglich —, oder ob beim Trocknen über Schwefelsäure schon der größte Teil des Kristallwassers entfernt worden war.

1 g mit Natronlauge gereinigtes Kryptostrychninolon — es hatte 0,2 g Nebenprodukt enthalten — wurde in 25 ccm Alkohol gelöst. Man ließ in drei ungefähr gleichen Fraktionen auskristallisieren.

I. Fraktion: Schmelzpunkt 200 °, 5,36 % Kristallwasser.

Bestimmung des spezifischen Drehungsvermögens des lufttrockenen Präparats in Eisessig:

0,1481 g Substanz in 6,5880 g Lösung, Prozentgehalt 2,24, spez. Gew. 1,06, abgelesene Drehung im ½-dm-Rohr —0,38 °. Hieraus

$$[\alpha]_D^{19} = - \frac{0{,}38 \,.\, 100}{1{,}06 \,.\, 2{,}24} \,.\, 2 = - 32{,}02^0.$$

Für die kristallwasserfreie Substanz berechnet sich

$$[\alpha]_D^{19} = -33{,}78^0.$$

II. Fraktion. Schmelzpunkt 216—218 °, vorheriges Sintern.

Bestimmung des spez. Drehungsvermögens in Eisessig: 0,0430 g in 1,6640 g Lösung, Prozentgehalt 2,58, spez. Gewicht 1,06, abgelesene Drehung im ½-dm-Rohr —0,45 °. Hieraus

$$[\alpha]_D^{21} = -\frac{0{,}45 \cdot 100}{1{,}06 \cdot 2{,}58} \cdot 2 = -32{,}91^0.$$

Für die kristallwasserfreie Substanz berechnet sich

$$[\alpha]_D^{21} = -34{,}62^0$$

III. Fraktion. Schmelzpunkt 225—227 °, nachdem bei 160 ° ein plötzliches Aufschäumen erfolgt war. Nach dem Aufschäumen, das bei den ersten zwei Fraktionen nicht beobachtet werden konnte und nach einem besonderen Versuch als eine Wasser-, vermutlich Kristallwasserabspaltung, erkannt wurde, wurde die Substanz wieder fest. Die Kristallform war bei diesem Präparat besonders gut ausgeprägt; prächtige, sternförmig gruppierte, am freien Ende abgeschrägte, vierseitige Prismen. Kristallwassergehalt 5,41 %.

Bestimmung des spezif. Drehungsvermögens in Eisessig: 0,0651 g Substanz in 2,8087 g Lösung, Prozentgehalt 2,31, spez. Gewicht 1,06, abgelesene Drehung im ½-dm-Rohr — 0,34 °; hieraus

$$[\alpha]_D^{17} = -\frac{0{,}34 \cdot 100}{1{,}06 \cdot 2{,}31} \cdot 2 = -27{,}77^8.$$

Für die kristallwasserfreie Substanz berechnet sich

$$[\alpha]_D^{17} = -29{,}27^0.$$

Der Unterschied im spezifischen Drehungsvermögen der drei Fraktionen ist unbedeutend. Um so auffallender ist das Verhalten der dritten Fraktion beim Schmelzvorgang, da der

Kristallwassergehalt derselbe ist, wie der der ersten Fraktion. Ich verweise schon jetzt auf den Abschnitt über die Behandlung des Acetylstrychninolons mit methylalkoholischem Ammoniak, wo ich ähnliche Beobachtungen mitzuteilen habe.

Analyse von Fraktion III.

0,1443 g der bei 78 ° über Phosphorpentoxyd im Vakuum getrockneten Substanz gaben 0,3734 g CO_2 und 0,0752 g H_2O.

Gef.: C: 70,58 %, H: 5,83 %.
Ber. für $C_{19}H_{18}O_3N_2$ (322) Strychninolon:
C: 70,81 %, H: 5,60 %.

In verdünnten Säuren und Alkalilaugen ist das Kryptostrychninolon nicht löslich. In Wasser und sämtlichen organischen Lösungsmitteln ist die Substanz erheblich leichter löslich als Strychninolon.

Das Nebenprodukt der Strychninolonspaltung.

Die Isolierungsweise des Nebenproduktes der Strychninolonspaltung wurde in dem Abschnitt über die Spaltung der Strychninolsäure in Strychninolon und Glykolsäure bereits angegeben. Auch aus dem rohen Kryptostrychninolon konnte man aus je 1 g dieser Substanz 0,2 g Nebenprodukt bei der Reinigung mit Natronlauge gewinnen. Die Ausbeute war eine recht geringe; aus je 40 g Strychninolsäure erhielt man insgesamt 0,35 g.

Zur Analyse diente die aus heißem Wasser umkristillisierte Substanz. Sie wurde bei 78 ° über Phosphorpentoxyd getrocknet, hierbei blieb das Gewicht konstant. Der Körper enthielt kein Kristallwasser.

0,1004 g Subst. gaben 0,2467 g CO_2 und 0,0497 g H_2O.

0,1409 g Subst. gaben 10,1 ccm Stickstoff bei 19 ° und 756 mm.

Gef.: C: 67,01 %, H: 5,53 %, N: 8,20 %.
Ber. für $C_{19}H_{20}O_4N_2$ (340):
C: 67,06 %, H: 5,88 %, N: 8,23 %.

Die bisherigen Angaben über die Eigenschaften sind zum Teil unzutreffend, was wohl auf die frühere weniger exakte Gewinnungsweise des Materials zurückgeführt werden muß.

Das Nebenprodukt löst sich sehr leicht in verdünnter Natronlauge, nicht aber in Sodalösung und wässerigem Ammoniak. In verdünnten Säuren ist die Substanz nicht löslich. Sie zeigt also den Charakter einer sehr schwachen Säure, nicht aber Aminosäure. Aus der Lösung in $^1/_5$nNatronlauge läßt sich der Stoff mit Chloroform extrahieren, wie der Gehalt des Kryptostrychninolons an Nebenprodukt zeigt. Der Niederschlag des Strychninolons enthält jedoch kein Nebenprodukt, sondern dieses befindet sich quantitativ in der alkalischen Mutterlauge.

Von heißem Wasser verlangt der Körper 320 Teile zur Lösung, beim Erkalten erhält man 60 % der aufgelösten Menge in rechtwinkeligen Prismen kristallisiert. Die Substanz schmilzt bei 278—280 ° unter Zersetzung, von 260 ° an sintert sie. Von heißem Alkohol benötigt man 80 Volumteile zur Lösung, etwas weniger von Methylalkohol. In Essigester ist das Nebenprodukt erheblich schwerer löslich und zeigt aus diesem Lösungsmittel umkristallisiert einen höheren Schmelzpunkt (285 °). In Aceton ist das Präparat ziemlich schwer löslich und kristallisiert daraus rasch in sechsseitigen Blättchen. Chloroform und Eisessig lösen sehr leicht.

Weitere Versuche anzustellen, erlaubte die geringe Menge des verfügbaren Materials nicht.

Acetylstrychninolon.

P. R e i c h hat dieses Derivat aus dem Strychninolon durch Acetylieren mit Acetylchlorid erhalten. Durch Acetylieren mit

Essigsäureanhydrid ließen sich recht gute Resultate erzielen, vor allem ein absolut chlorfreies Produkt.

Das trockene Strychninolon wurde mit 10 Volumteilen Essigsäureanhydrid und 0,1 Gewichtsteil geschmolzenem Natriumacetat auf dem Wasserbad erwärmt. Nach einer halben Stunde trat Lösung ein, nach einer weiteren halben Stunde wurde im Vakuum vollständig zur Trockene verdampft und der Rückstand zur Entfernung des anhaftenden Essigsäureanhydrids mehrmals mit lauwarmem Wasser ausgezogen. Die Ausbeute betrug 90 % der Theorie.

Um einen Einblick in die Beschaffenheit des rohen Strychninolons zu gewinnen und vor allem, um zu untersuchen, ob das Kryptostrychninolon einen wesentlichen Bestandteil des rohen Strychninolons bildet, worüber sich durch eine Prüfung des letzteren keine Anhaltspunkte ergeben hatten, wurde versucht auf dem Umwege über das Acetylderivat diese Frage zu entscheiden. Ich hoffte das entsprechende Acetylderivat durch fraktionierte Kristallisation isolieren zu können und durch Verseifung desselben zum Kryptostrychninolon zu gelangen.

Zunächst waren die Eigenschaften des besonders sorgfältig gereinigten Acetylstrychninolons festzustellen. Das Rohprodukt wurde zweimal aus Eisessig umkristallisiert und schließlich noch einmal aus Methylalkohol. Die Substanz zeigte einen Schmelzpunkt von 242 °, während P. Reich den Schmelzpunkt für 226—228 ° angibt. Vermutlich hatte Reich bei der Acetylierung mit Acetylchlorid ein mehr oder weniger durch chlorhaltige Produkte verunreinigtes Material erhalten. Denn bereits nach einmaligem Umkristallisieren aus Methylalkohol erhielt man ein Präparat vom Schmelzpunkt 232 °.

Daß in der Tat durch Umkristallisieren aus Eisessig und Methylalkohol reinstes Acetylstrychninolon erhalten worden war, zeigte die Bestimmung des Schmelzpunktes und spezifischen Drehungsvermögens eines aus reinstem Strychninolon ($[\alpha]_D^{18} = -112{,}1$) dargestellten und zweimal aus Methylalkohol

umkristallisierten Acetylderivates. Das Produkt schmolz ebenfalls bei 242 °.

Spezifische Drehung des aus reinstem Strychninolon erhaltenen Acetylstrychninolons in Eisessig:

0,1076 g Substanz in 2,4500 g Lösung, Prozentgehalt 4,39, spez. Gewicht 1,06, abgelesene Drehung im ½-dm-Rohr — 4,02 °; also

$$[\alpha]_D^{17} = - \frac{4{,}02 \cdot 100}{1{,}06 \cdot 4{,}39} \cdot 2 = - 172{,}7^0.$$

Spezifische Drehung des aus rohem Strychninolon dargestellten, durch Umlösen aus Eisessig und Methylalkohol gereinigten Acetylderivates:

0,0970 g Substanz in 2,2560 g Lösung, Prozentgehalt 4,30, spez. Gewicht 1,06, abgelesene Drehung im ½ dm-Rohr — 3,83 °; also

$$[\alpha]_D^{19} = - \frac{3{,}83 \cdot 100}{1{,}06 \cdot 4{,}30} \cdot 2 = - 168{,}1^0.$$

Man ließ 10 g rohes Acetylstrychninolon aus der Auflösung in 18 ccm heißem Eisessig in acht ungefähr gleichen Fraktionen auskristallisieren und löste jede einzelne Fraktion abermals aus 20 Volumteilen Methylalkohol um. Die Kristallform der verschiedenen Präparate zeigte gewisse Unterschiede; während die ersten Fraktionen aus langen, äußerst zarten Prismen bestanden, erhielt man die letzten in kurzen kräftigen Prismen von starkem Lichtbrechungsvermögen. Die ersten vier Fraktionen zeigten den Schmelzpunkt 241—242 °, die zwei folgenden schmolzen bei 237—239 °, die beiden letzten Kristallisationen schmolzen unscharf bei 232 °. Die Mutterlauge enthielt nur noch eine geringe Menge einer harzigen Substanz, die nicht mehr kristallisiert wurde. Der Unterschied im spezifischen Drehungsvermögen der einzelnen Fraktionen war auffallenderweise ein ganz geringer und zeigte keine regelmäßige Aenderung, die dem Abfall der Schmelzpunkte entsprechen würde.

Fraktion I:

0,2148 g in 5,0838 g Lösung in Eisessig, Prozentgehalt 4,22, spez. Gewicht 1,06, abgelesene Drehung im ½ dm-Rohr — 3,77 °; also

$$[\alpha]_D^{18} = - \frac{3{,}77 \cdot 100}{1{,}06 \cdot 4{,}22} \cdot 2 = - 168{,}5^0.$$

Fraktion IV:

0,1225 g in 2,8030 g Lösung in Eisessig, Prozentgehalt 4,37, spez. Gewicht 1,06, abgelesene Drehung im ½ dm-Rohr — 3,89 °; hiermit

$$[\alpha]_D^{19} = - \frac{3{,}89 \cdot 100}{1{,}06 \cdot 4{,}37} \cdot 2 = - 167{,}9^0.$$

Fraktion VII:

0,1620 g in 3,8603 g Lösung in Eisessig, Prozentgehalt 4,19, spez. Gewicht 1,06, abgelesene Drehung im ½ dm-Rohr — 3,66 °; also

$$[\alpha]_D^{20} = - \frac{3{,}66 \cdot 100}{1{,}06 \cdot 4{,}19} \cdot 2 = - 164{,}5^0.$$

Fraktion VIII:

0,0744 g in 1,8740 g Lösung, Prozentgehalt 3,97, spez. Gewicht 1,06, abgelesene Drehung im ½ dm-Rohr —3,46 °; hieraus

$$[\alpha]_D^{20} = - \frac{3{,}46 \cdot 100}{1{,}06 \cdot 3{,}97} \cdot 2 = - 164{,}4^0.$$

Ein aus rohem Acetylstrychninolon durch Umkristallisieren aus Methylalkohol erhaltenes Präparat vom Schmelzpunkt 232 ° ergab bei Verwendung von 0,4107 g Substanz in 11,0314 g Lösung in Eisessig, Prozentgehalt 3,72, spez. Gewicht 1,06, im ½ dm-Rohr eine Drehung von —3,32 °, entsprechend

$$[\alpha]_D^{20} = - \frac{3{,}32 \,.\, 100}{1{,}06 \,.\, 3{,}72} \,.\, 2 = - 168{,}2^0.$$

Der Unterschied des Reinheitsgrades der einzelnen Fraktionen dürfte trotz des innerhalb 10° schwankenden Schmelzpunktes kein großer sein; denn die spezifische Drehung müßte dann wohl ausgeprägtere Verschiedenheiten zeigen.

Daraus darf man vielleicht den Schluß ziehen, daß das rohe Strychninolon keine wesentliche Menge von Verunreinigungen durch andere Substanzen, z. B. Kryptostrychninolon enthält und als einheitlich bezeichnet werden kann.

Durch die im folgenden Kapitel mitzuteilenden Versuche wird die Vermutung nahegelegt, daß man es beim Kryptostrychninolon mit einer nur sekundär mit der Strychninolonspaltung in Zusammenhang stehenden Substanz zu tun hat.

Die bisherigen Angaben über die Löslichkeitsverhältnisse des Acetylstrychninolons haben sich bestätigt.

Die Behandlung des Acetylstrychninolons mit methylalkoholischem Ammoniak.

Zu diesen Versuchen verwendete man das zweimal aus Methylalkohol umkristallisierte Acetylstrychninolon.

2 g Acetylstrychninolon wurden in 60 ccm Methylalkohol gelöst und in die auf dem Wasserbad unter Rückfluß kochende Lösung fünf Stunden lang ein langsamer Strom von Ammoniakgas eingeleitet. Dann wurde das Gefäß verschlossen und über Nacht stehen gelassen. Es hatte sich am nächsten Tage keine Substanz abgeschieden, obgleich man hätte erwarten müssen, daß sich bereits während des Einleitens von Ammoniak das schwerlösliche Strychninolon abscheiden würde. Man destillierte den Methylalkohol auf dem Wasserbad ab und nahm den braunen Rückstand in 30 ccm warmen Alkohol auf. Beim Erkalten kristallisierte in langen zarten Prismen eine neue Substanz aus; ihre Menge betrug 0,8 g.

Beim Einengen der Mutterlauge ließen sich weitere Mengen des jedoch weniger gut kristallisierten Produktes erhalten. Beim Erhitzen im Kapillarrohr schmolz der lufttrockene Körper unter Aufschäumen bei 160°, wurde dann wieder fest; bei 214—216° lag der zweite Schmelzpunkt (vergleiche Kryptostrychninolon beim Schmelzvorgang).

0,3619 g der lufttrockenen, nochmals aus 20 Volumteilen Alkohol umkristallisierten Substanz gaben beim Trocknen über Phosphorpentoxyd im Vakuum bei 78° 0,0190 g Wasser ab. Beim Liegen an der Luft wurden 0,0181 g Wasser wieder aufgenommen. Der Körper enthielt also 5,25 % Kristallwasser. Einem Produkt von der Molekulargröße des Strychninolons würde bei einem Kristallwassergehalt von 1 Mol. ein solcher von 5,29 % entsprechen.

0,1045 g getrocknete Substanz gaben 0,2690 g CO_2 und 0,0563 g H_2O.

Gef.: C: 70,20 %, H: 6,03 %.

Ber. für $C_{19}H_{18}O_3N_2$ (322) Strychninolon:
C: 70,81 %, H: 5,60 %,
für $C_{19}H_{20}O_3N_2$ (324):
C: 70,37 %, H: 6,17 %.

Diese Analyse stimmt genau auf einen Körper $C_{19}H_{20}O_3N_2$. Es ist aber von vornherein wenig wahrscheinlich, daß durch die Einwirkung von methylalkoholischem Ammoniak eine Anlagerung von 2 Wasserstoffatomen eintreten kann. Man muß vielmehr annehmen, daß das Präparat trotz seines einheitlichen Aussehens noch nicht ganz rein war und unverändertes Acetylstrychninolon enthielt.

0,1054 g getrocknete Substanz in 4,7708 g Lösung in Eisessig, Prozentgehalt 2,21; spez. Gewicht 1,06, abgelesene Drehung im ½ dm-Rohr — 0,53°, folglich

$$[\alpha]_D^{25} = - \frac{0{,}53 \cdot 100}{1{,}06 \cdot 2{,}21} \cdot 2 = - 45{,}25^0.$$

In einem anderen Falle wurden 7 g Acetylstrychninolon

in 250 ccm Methylalkohol gelöst, in der obigen Weise mit Ammoniakgas behandelt. Andern Tags war in reichlicher Menge ein Körper auskristallisiert, der nach Löslichkeit, Schmelzpunkt und Kristallform Strychninolon war. Als man die ganze Reaktionsflüssigkeit samt den abgeschiedenen Kristallen noch eine weitere Stunde nach Zugabe von 5 ccm wässerigen Ammoniaks im Sonnenlicht kochte, schied sich nach dem Wiedererkalten keine Substanz mehr ab.

Ob das Sonnenlicht bei der erstmaligen Ausführung der Reaktion irgendeine Rolle gespielt hatte, oder ob ihm überhaupt die Fähigkeit, die Reaktion in der einen oder anderen Weise zu beeinflussen zugeschrieben werden kann, ließ sich nicht kontrollieren. Immerhin kann man aus dem Versuche sehen, daß das Acetylstrychninolon auch in dem von vorneherein zu erwartenden Sinne verseift werden kann.

Der ammoniakalische Methylalkohol wurde auf dem Wasserbad abdestilliert und der Rückstand mit 80 ccm Alkohol aufgenommen. Man kühlte mit Kältemischung und erzielte durch Reiben mit dem Glasstab Kristallisation. Nach einstündigem Stehenlassen im Eiskochsalzgemisch wurde abgesaugt. Die Menge der so erhaltenen Substanz betrug 1 g. Nach dem Umkristallisieren aus 20 ccm Alkohol zeigte das Präparat den Schmelzpunkt 238—239 °, ohne bei 160 ° aufgeschäumt zu haben. Die Analysenzahlen ergaben, daß unverändertes Acetylstrychninolon vorlag.

Beim Trocknen über Phosphorpentoxyd im Vakuum bei 78 ° verlor der Stoff kein Kristallwasser.

0,1943 g Subst. gaben 0,4939 g CO_2 und 0,0987 g H_2O.
Gef.: C: 69,33 %, H: 5,68 %.
Ber. für $C_{21}H_{20}O_4N_2$ (364) Acetylstrychninolon:
C: 69,23 %, H: 5,49 %.

Bei Verwendung von 0,1350 g in 5,1663 g Lösung in Eisessig, Prozentgehalt 2,61, spez. Gewicht 1,06, betrug die abgelesene Drehung im ½ dm-Rohr — 2,40 °, somit

$$[\alpha]_D^{22} = - \frac{2{,}40 \cdot 100}{1{,}06 \cdot 2{,}61} \cdot 2 = - 173{,}3^0.$$

Beim Stehen über Nacht lieferte die Mutterlauge eine weitere Kristallisation von 1,5 g. Diese Substanz zeigte in charakteristischer Weise das Aufschäumen bei 160°; ihr zweiter Schmelzpunkt lag bei 223—225°.

Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol enthielt sie 5,31 % Kristallwasser; der Schmelzpunkt war unverändert geblieben. Das getrocknete Präparat schäumte selbstverständlich bei 160° nicht auf.

0,0982 g trockene Substanz gaben 0,2544 g CO_2 und 0,0512 g H_2O.

0,1855 g trockene Substanz gaben 13,7 ccm Stickstoff bei 17° und 760 mm.

Gef.: C: 70,66 %, H: 5,83 %, N: 8,57 %.
Ber. für $C_{19}H_{18}O_3N_2$ (322) Strychninolon:
C: 70,81 %, H: 5,60 %, N: 8,69 %.

Die Bestimmung des spezifischen Drehungsvermögens in Eisessig ergab bei Verwendung von 0,0278 g trockener Substanz in 1,1987 g Lösung, Prozentgehalt 2,32, spez. Gewicht 1,06, eine abgelesene Drehung von — 0,45° im ½ dm-Rohr, also

$$[\alpha]_D^{22} = - \frac{0{,}45 \cdot 100}{1{,}06 \cdot 2{,}32} \cdot 2 = - 36{,}59^0.$$

Durch Einengen der Mutterlauge konnte man weitere Substanz gewinnen. Im ganzen ließen sich 60 % des Ausgangsmaterials an gut kristallisiertem Reaktionsprodukt erhalten, in analysenreiner Form nicht mehr als 30 %.

Das zuletzt beschriebene Produkt zeigt genau die Löslichkeitsverhältnisse des Kryptostrychninolons. Eine Mischprobe mit dieser Substanz ergibt keine Depression des Schmelzpunktes. Besonders charakteristisch ist die große Löslichkeit in Eisessig, von dem der Stoff in etwa doppelter Menge aufge-

nommen wird, als gewöhnliches Strychninolon. Die Löslichkeit in Alkohol steht zu der des Strychninolons im Verhältnis von 3 : 2, die in Methylalkohol wie 2 : 1. Von heißem Wasser benötigt man 300 Teile, für Strychninolon muß man 400 verwenden. In verdünnten Laugen und Mineralsäuren löst sich Kryptostrychninolon nicht. Es zeigt die Strychninreaktion.

Die Uebereinstimmung der Schmelzpunkte sowie der spezifischen Drehungen lassen keinen Zweifel, daß das Verseifungsprodukt des Acetylstrychninolons mit dem Kryptostrychninolon identisch ist. Es handelt sich um eine kristallwasserhaltige Modifikation einer mit dem Strychninolon isomeren Substanz. Ein solcher Körper ist bis jetzt nicht bekannt gewesen. Da das Kryptostrychninolon, wie erwähnt, nur dann in der Mutterlauge der Strychninolonspaltung auftritt, wenn man das ausgeschiedene Strychninolon erst 24 Stunden nach Ausführung der Spaltung abfiltriert, scheint die Annahme berechtigt, daß man es mit einer Einwirkung des Alkalis auf Strychninolon zu tun hat. Daß der neue Körper auch direkt aus Strychninolon durch Behandlung mit methylalkoholischem Ammoniak entstehen kann, ist damit sichergestellt, daß die Verseifung des Acetylproduktes in einem Falle nicht sofort das kristallwasserhaltige Isomere, sondern zuerst Strychninolon lieferte. Ich glaube, daß sich der neue Körper auch durch Erwärmen des Strychninolons mit etwa $^1/_5$n-Natronlauge in guter Ausbeute erhalten lassen wird. Dieser Versuch wurde jedoch nicht ausgeführt.

Die Oxydation des Acetylstrychninolons.

Bariumsalz $C_{21}H_{18}O_8N_2Ba + 2H_2O$.

10 g nicht weiter gereinigtes Acetylstrychninolon wurden unter gelindem Erwärmen in 1 Liter Aceton gelöst. Nach dem Wiedererkalten auf 12—15° trug man in die Lösung unter fortwährendem Rühren mit der Turbine 15 g feingepulvertes

Kaliumpermanganat (10O/2) in drei Portionen von je 5 g ein. Die erste Portion Kaliumpermanganat wurde sehr rasch verbraucht. Nach einer halben Stunde konnte man bereits weitere 5 g des Oxydationsmittels zugeben. Eineinhalb bis zwei Stunden nach Beginn der Oxydation wurde die dritte Portion eingetragen; sie wurde sehr langsam reduziert. Die ganze Oxydation dauerte gewöhnlich etwa 6 Stunden. In einigen Fällen war das Permanganat auch am nächsten Tage noch nicht verbraucht. Die Temperatur wurde durch geeignete Kühlung während der ganzen Dauer der Reaktion bei 12—15 ° gehalten. Das Reaktionsgemisch blieb im verschlossenen Gefäß über Nacht stehen.

Am nächsten Tage filtrierte man den Manganschlamm ab, wusch mit Aceton nach und saugte trocken. Der Braunsteinniederschlag wurde sofort in folgender Weise verarbeitet: In eine Mischung von 300 ccm Wasser, das Eisstückchen enthielt, und 500 ccm Chloroform leitete man schweflige Säure bis zur Sättigung und trug den Niederschlag in kleinen Portionen ein. Nach beendeter Auflösung wurde das Chloroform abgetrennt und die wässerige Schicht noch zweimal mit je 300 ccm ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge wurden kurze Zeit mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene verdampft.

Den Rückstand nahm man in 100 ccm Chloroform auf und ließ aus einer Bürette unter Umschwenken $^1/_1$n-Kaliumbikarbonatlösung zufließen, bis die wässerige Schicht gerade schwach alkalisch reagierte. Dann wurde die Chloroformschicht abgetrennt und die schwach alkalische wässerige Lösung noch mit 100 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden auf die im nachfolgenden Kapitel über den Körper $C_{17}H_{18}O_4N_2 + H_2O$ anzugebende Weise verarbeitet.

Die wässerige Lösung versetzte man mit $^1/_{10}$n-Salzsäure bis zur beginnenden sauren Reaktion. Um das noch suspendierte Chloroform zu entfernen, schaltete man in geeigneter Weise kurze Zeit an das Vakuum an. Die dabei vollständig

klar gewordene Lösung wurde mit einer der zu Anfang zugegebenen Kaliumbikarbonatlösung äquivalenten Menge $^2/_1$n-Bariumchloridlösung versetzt. Nur in einem einzigen Falle trat hierbei ein sofortiger Niederschlag von Bariumsulfat auf; in der Regel blieb die Lösung noch wenige Augenblicke klar und erst bei leichter Erschütterung oder Reiben mit dem Glasstab setzte Kristallisation ein, die sehr rasch vor sich ging; es entstand die voluminöse Abscheidung eines in spießförmigen Nadeln kristallisierten Bariumsalzes, welches nach zweistündigem Stehen in Eis abgesaugt wurde. Man wusch mit Wasser bis zum Verschwinden der Chlorreaktion und schließlich mit Aceton. Die so erhaltene Substanz war analysenrein und diente im lufttrockenen Zustand zu folgenden Bestimmungen.

I. 0,1386 g verloren beim Trocknen über Phosphorpentoxyd im Vakuum bei 137 ° langsam 0,0081 g H_2O. Beim längeren Liegen an der Luft wurden 0,0076 g H_2O wieder aufgenommen.

II. 0,1802 g gaben 0,2762 g CO_2 und 0,0633 g H_2O.
III. 0,1675 g gaben 0,2596 g CO_2 und 0,0568 g H_2O.
IV. 0,1754 g gaben 7,75 ccm N bei 758 mm und 18 °.
V. 0,1675 g gaben 8,15 ccm N bei 761 mm und 20 °.
VI. 0,1995 g gaben 0,0645 g $BaCO_3$ bezw. 0,0766 g $BaSO_4$.

Gefunden: I. Kristallwasser: 5,84 %.
II. C: 41,80 %, H: 3,93 %.
III. C: 42,27 %, H: 3,79 %.
IV. N: 5,08 %.
V. N: 4,89 %.
VI. Ba: 22,60 %.

Berechnet für $C_{21}H_{18}O_8N_2Ba + 2H_2O$ (599,5):
C: 42,03 %, H: 3,70 %, N: 4,67 %, Ba: 22,91 %.
Kristallwasser: 6,08 %.

Die Ausbeute an Bariumsalz aus je 10 g Acetylstrychninolon betrug 4,1—7 g. Die Ursache dieser Schwankung

konnte nicht festgestellt werden; sie liegt wahrscheinlich an Einflüssen des bei der Oxydation verwendeten Lösungsmittels.

Das Salz ist auch in heißem Wasser äußerst schwer löslich und der Unterschied zwischen der Löslichkeit in heißem und kaltem Wasser recht gering. Durch Zusatz von Alkohol zur wiedererkalteten wässerigen Lösung kann man verschwindende Mengen der anfangs aufgelösten Substanz wiedergewinnen.

Unter dem Einfluß gewisser Verunreinigungen färbt sich das Bariumsalz schwach rosa.

Die freie Säure ist nicht sehr beständig. Eine in alkoholischer Lösung aufbewahrte Probe hatte sich nach einiger Zeit in einen smaragdgrünen, nicht sauren Körper verwandelt, der sich aus heißem Wasser unter Zusatz von Tierkohle in fast farbloser gut kristallisierter Form erhalten ließ.

Die fragliche Säure $C_{21}H_{20}O_8N_2$ ließ sich nicht kristallisieren; sie stellt einen gelbgrünen Sirup dar, der in Wasser und Chloroform leicht löslich ist. Die wässerige Lösung reagiert stark sauer.

Gegen Säuren scheint das neue Oxydationsprodukt sehr empfindlich zu sein. Denn bei Berührung des Bariumsalzes mit wenig überschüssiger Mineralsäure oder Essigsäure tritt alsbald charakteristische Grünfärbung auf.

Das Salz sowie die freie Säure geben die Strychninreaktion und schmecken bitter.

Es wurde versucht den Manganschlamm auch nach der anderen, bei der Oxydation des Strychnins als Methode A beschriebenen Arbeitsweise zu verarbeiten; man erzielte aber dabei recht schlechte Resultate; dem mit wenig Salzsäure übersäuerten wässerigen Auszug, der das Kaliumsalz der Säure $C_{21}H_{20}O_8N_2$ enthielt, konnten nämlich mit Chloroform nur ganz geringe Mengen des neuen Abbauproduktes entzogen werden. Vermutlich kommt bei der Aufarbeitung mit schwefliger Säure den Mangan- und Kaliumsalzen eine aussalzende Wirkung zu. Ich glaube aber, daß sich auch bei der Extraktion

des Braunsteinniederschlages mit Wasser brauchbare Resultate erzielen lassen, wenn man den alkalischen wässerigen Auszug ohne anzusäuern zur Gewinnung der nichtsauren Reaktionsprodukte mit Chloroform extrahiert und dann nach dem Neutralisieren der wässerigen Lösung durch Zusatz von Bariumchoridlösung das gewünschte Salz zur Abscheidung bringt.

Körper $C_{17}H_{18}O_4N_2 + H_2O$?

Die bei der Bikarbonat-Chloroformtrennung der Oxydationsprodukte erhaltenen Chloroformauszüge wurden mit Natriumsulfat getrocknet und auf dem Wasserbad zur Trockene verdampft. Der schwach gefärbte Rückstand war bei Verwendung von umkristallisiertem Acetylstrychninolon sofort kristallisiert. Das aus rohem Ausgangsmaterial dargestellte Produkt erstarrte beim Anreiben mit wenig Alkohol alsbald kristallinisch. Die Ausbeute betrug etwa 0,1 g auf 10 g Acetylstrychninolon, also 1 %. Aus umkristallisiertem Acetylderivat ergab sich dieselbe minimale Ausbeute. Beim Umlösen aus 150 Teilen Alkohol erhielt man in 60%iger Ausbeute massive sechsseitige Prismen mit dachförmig zugespitzten Enden vom Schmelzpunkt 232°. Es ergaben sich folgende Analysenzahlen:

0,3795 g des lufttrockenen Präparates verloren beim Trocknen bei 105° über Phosphorpentoxyd im Vakuum rasch 0,0187 g H_2O. Bei längerem Liegen an der Luft wurden 0,0145 g Kristallwasser regeneriert. Die Substanz enthielt also 4,93 % Kristallwasser.

0,1170 g trockene Substanz gaben 0,2680 g CO_2 und 0,0598 g H_2O.

0,1231 g trockene Substanz gaben 0,2811 g CO_2 und 0,0623 g H_2O.

Gef.: C: 62,47 %, H: 5,71 %.
C: 62,28 %, H: 5,66 %.

Ber. für $C_{20}H_{20}O_6N_2$ (384):
C: 62,50 %, H: 5,21 %,
für $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (386):
C: 62,18 %, H: 5,70 %.

Ein anderes Präparat, welches man durch Digerieren des Rohmaterials mit Chloroform und nachfolgendes Umkristallisieren aus Alkohol erhalten hatte, ergab lufttrocken verbrannt folgenden Zahlen:

0,1324 g Subst. gaben 0,2957 g CO_2 und 0,0732 g H_2O.
0,1350 g Subst. gaben 10,1 ccm Stickstoff bei 756 mm und 19 °.

Gef.: C: 60,91 %, H: 6,18 %, N: 8,56 %.
Ber. für $C_{17}H_{18}O_4N_2 + H_2O$ (332):
C: 61,44 %, H: 6,02 %, N: 8,43 %.
Kristallwasser: 5,42 %.

Dieses letztere Präparat war sicher reiner als das zuerst analysierte. Zur Sicherstellung der Formel reichte jedoch das vorhandene Material nicht aus. Nachdem in neuester Zeit beim Brucinabbau als Spaltprodukt des dem oben erwähnten Bariumsalze analogen Körpers eine Substanz gefunden wurde, deren Zusammensetzung der zuletzt hier angenommenen Formel entspricht, hat die Formel $C_{17}H_{18}O_4N_2 + H_2O$ viel für sich.

Das Produkt ist in Chloroform sehr wenig löslich. In Wasser löst es sich sehr schwer, in verdünnten Säuren und Laugen ist es in der Kälte nicht löslich. Essigester und Aceton lösen wenig, ebenso Methylalkohol. Von Benzol und Petroläther wird die Substanz nicht aufgenommen. Sie schmeckt bitter und gibt die übliche Strychninreaktion.

Bei der Isolierung der Oxydationsprodukte durch Extrahieren des Manganschlammes mit Wasser (siehe Methode A, Oxydation des Strychnins) hoffte ich, in Analogie mit den entsprechenden Verhältnissen bei der Strychninoxydation eine vom

Körper $C_{17}H_{18}O_4N_2 + H_2O$ verschiedene Substanz zu erhalten. Das nach den früheren Gesichtspunkten dargestellte Material wies insofern einen Unterschied von dem Produkt $C_{17}H_{18}O_4N_2 + H_2O$ auf, als es in Chloroform viel leichter löslich war und sich beim Umkristallisieren aus Alkohol in sechsseitigen Blättchen abschied. Als jedoch abermals umkristallisiert wurde, erhielt man einen Körper, der sich von dem nach der Schwefligsäure-Methode gewonnenen kaum mehr unterschied. Er kristallisierte wie jener und zeigte den gleichen Schmelzpunkt von 232°. Auch der Kristallwassergehalt war übereinstimmend. Das nach Methode A erhaltene Rohmaterial der nichtsauren Oxydationsprodukte bei der Oxydation des Acetylstrychninolons war wohl durch eine bei der Aufarbeitung mit schwefliger Säure nicht auftretende Substanz verunreinigt, die in Chloroform und Alkohol leicht löslich zu sein scheint. Die Ausbeute an nichtsaurem Reaktionsprodukt entsprach der nach der Schwefligsäure-Methode erhaltenen.

Neutrales Produkt $C_{21}H_{22}O_4N_2$.

Während bei der Oxydation von Strychnin in der Aceton-Chloroformlösung nur noch wenig unverändertes Alkaloid vorzufinden war, enthielt die acetonische Mutterlauge von der Oxydation des Acetylstrychninolons eine von diesem verschiedene Substanz, deren Isolierung hier beschrieben wird:

Man trocknete das abfiltrierte Aceton mit Natriumsulfat und destillierte auf dem Wasserbad ab. Der Rückstand wurde mit etwas Alkohol angerieben und begann sofort kristallinisch zu werden.

In einigen Fällen enthielt das Acetonfiltrat noch unverändertes Kaliumpermanganat; man leitete einige Blasen Schwefligsäure-Gas ein, trocknete und verfuhr wie eben angegeben.

Die Ausbeute an roher Substanz betrug auch bei Ver-

wendung von umkristallisiertem Acetylstrychninolon auf je 10 g Ausgangsmaterial 0,5 g, also 5 %.

Das mit Alkohol angeriebene Produkt kristallisierte man zweimal aus 50 Teilen Essigester um und erhielt zarte, glänzende weiße Prismen vom Schmelzpunkt 256° (Analyse I; Bestimmung von $[\alpha]_D$).

Auch in der Weise konnte man die Substanz in einem Falle gut umkristallisieren, daß man 1 g in 5 ccm heißem Eisessig löste und die heiße Lösung mit 25 ccm kochendem Wasser verdünnte und erkalten ließ. Nach zweimaliger Wiederholung dieses Verfahrens resultierte ein in vierseitigen Prismen kristallisierter Körper vom Schmelzpunkt 268° (Analyse II). Aus der Mutterlauge vom erstmaligen Ausfällen mit heißem Wasser kamen nach längerem Stehenlassen noch weitere 0,15 g einer Substanz heraus, die bei 205° schmolz, nach wiederholtem Umkristallisieren aus Methylalkohol den konstanten Schmelzpunkt 240° zeigte und in großen breiten Tafeln kristallisierte. Dieser Körper gab mit Acetylstrychninolon eine wesentliche Depression des Schmelzpunktes. Da es bei den späteren Versuchen aus mir unbekannten Gründen nicht mehr gelang, das im Acetonfiltrat vorhandene Produkt in der beschriebenen Weise mit Eisessig zu reinigen, mußte von der Untersuchung dieser zweiten Substanz abgesehen werden.

Die bei 256° bezw. 268° schmelzenden Präparate trocknete man bei 78° über Phosphorpentoxyd im Vakuum. Das Gewicht änderte sich dabei nur unwesentlich.

I. 0,0907 g gaben 0,2299 g CO_2 und 0,0517 g H_2O.
0,1693 g gaben 11,6 ccm N bei 20° und 760 mm.

II. 0,1534 g gaben 0,3894 g CO_2 und 0,0858 g H_2O.

Gef.: I. C: 69,13 %, H: 6,38 %, N: 7,85 %.
II. C: 69,23 %, H: 6,26 %.

Ber. für $C_{21}H_{22}O_4N_2$ (366):
C: 68,85 %, H: 6,01 %, N: 7,65 %,

für $C_{21}H_{20}O_4N_2$ (364) Acetylstrychninolon:
C: 69,23 %, H: 5,49 %,
für $C_{18}H_{20}O_3N_2$ (312):
C: 69,23 %, H: 6,41 %, N: 8,97 %.

Die eine leichte Trübung enthaltende Lösung in Eisessig von 0,0891 g Substanz in 2,0984 g Lösung, Prozentgehalt 4,24, spez. Gewicht 1,06, ergab im ½ dm-Rohr eine Drehung von — 1,28 °, somit

$$[\alpha]_D^{20} = - \frac{1{,}28 \cdot 100}{1{,}06 \cdot 4{,}24} \cdot 2 = - 56{,}9^0.$$

Nach den Analysenzahlen scheint ein Körper $C_{21}H_{22}O_4N_2$ vorzuliegen. Die Formel $C_{18}H_{20}O_3N_2$ kommt kaum in Betracht, da ein solcher Stoff basische Eigenschaften zeigen müßte.

Die Substanz ist in verdünnten Säuren und auch heißen verdünnten Säuren nicht löslich. Chloroform und Eisessig lösen spielend leicht, von Methylalkohol genügen 25 bis 30 Teile. Alkohol ist zum Umkristallisieren weniger geeignet. Aceton löst in der Kälte etwas mehr als von Acetylstrychinolon.

Die experimentellen Untersuchungen zur vorliegenden Arbeit wurden am I. Chemischen Institut der Universität Berlin im Mai 1912 begonnen und im Juni 1913 abgeschlossen.

Zu ganz besonderem Danke bin ich Herrn Dr. Hermann Leuchs verpflichtet, der mir die Anregung zu dieser Arbeit gegeben und mich bei der Ausführung der Versuche stets in liebenswürdigster Weise unterstützt hat.

Ich erlaube mir, Sr. Exzellenz Herrn Geheimrat Dr. Emil Fischer für das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse ergebenst zu danken.

Lebenslauf.

Ich, Georg Schwaebel, kath. Konfession, bin geboren am 10. Dezember 1888 zu Greding (Mittelfranken) als Sohn des Kgl. Bezirkstierarztes Franz Xaver Schwaebel und seiner Ehefrau Anna †, geb. Grebert.

Vom Jahre 1899 ab besuchte ich das Kgl. humanistische Gymnasium zu Dillingen a. d. Donau und erwarb mir im Juli 1908 das Reifezeugnis.

Ab 1. Oktober 1908 bis 1. Oktober 1909 genügte ich meiner Militärpflicht als Einjährig-Freiwilliger beim Kgl. Bay. 11. Infanterie-Regiment zu Regensburg und hörte die Vorlesungen der Philosophischen Fakultät des dortigen Lyzeums.

Vom Winter-Semester 1909/1910 bis incl. Winter-Semester 1911/1912 studierte ich an der Universität Würzburg und bestand im Juli 1912 das anorganische Verbandsexamem. Zu Ostern 1012 bezog ich die Universität Berlin, wo ich im Mai 1912 die organische Verbandsprüfung ablegte. Von Mai 1912 bis Juni 1913 führte ich die experimentellen Untersuchungen zu meiner Arbeit „Ueber den Abbau des Strychnins" aus.

Während meiner Studienzeit in Würzburg besuchte ich die Vorlesungen der Herren Professoren und Dozenten: I. Tafel, E. Buchner, Manchot, Reitzenstein, von Halban, Emmert, Langheld (Chemie); Wien (Physik), Kraus (Botanik), Rost, Hilb (Mathematik).

An der Universität Berlin besuchte ich die Vorlesungen und Uebungen der Herren Professoren und Dozenten: E. Fischer, Nernst, Lasson, Wichelhaus, Leuchs, Weigert.

Allen meinen Lehrern sage ich an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank.

Am 18. Dezember 1913 bestand ich cum laude die Promotionsprüfung.